

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

Mw. A.M.C. van Saase
T +31 (0)20 797 8711

0530.2014071645

Datum 14 juli 2014
Betreft Herbeoordeling en duiding van natalizumab Tysabri®

Onze referentie
2014071645

Geachte mevrouw Schippers,

Zorginstituut Nederland heeft de vervolfbeoordeling van natalizumab (Tysabri®) afgerond. Natalizumab is in 2007 door de NZa op de toenmalige Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (BDG) geplaatst voor de indicatie 'ernstige relapsing remitting multiple sclerose bij patiënten die niet hebben gereageerd op de eerstelijns middelen interferon β en glatirameer'.

In de beleidsregel stond vermeld dat vier jaar na voorlopige opname (tijdstip $t=4$) een vervolfbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitend moet geven over de continuering van de opname. Voor deze vervolfbeoordeling zijn nieuwe gegevens gebruikt die zijn verzameld in het onderzoek naar gepast gebruik (het uitkomstenonderzoek) in de vier jaar na opname op de beleidsregel. Daarnaast heeft de fabrikant een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd. Deze gegevens zijn vergeleken met de resultaten van de beoordeling uit 2006.

Nu de beleidsregels niet meer van kracht zijn rondt Zorginstituut Nederland de vervolfbeoordeling af in het kader van het pakketbeheer. Het Zorginstituut maakt hiervoor een integrale afweging van de vier pakketcriteria: effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid¹. Het Instituut gaat eerst op de afzonderlijke criteria in.

De integrale afweging start bij een toets op de effectiviteit. Voor de beoordeling van het pakketcriterium effectiviteit gaat Zorginstituut Nederland op vergelijkbare wijze te werk als bij de beoordeling van de stand van de wetenschap en praktijk, zoals omschreven in de Zvw. Alleen zorg die als effectief wordt beschouwd (voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk) kan onderdeel uitmaken van het basispakket. Dat is de minimale eis die de Zvw stelt aan een interventie. Als het Zorginstituut, op advies van de Wetenschappelijke adviesraad (WAR), tot het standpunt komt dat de interventie niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, dan toetst het Zorginstituut niet meer aan de overige pakketcriteria. Als een interventie wel voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, vindt het Zorginstituut het zinvol om vervolgens nader te bezien of een interventie ook in de basisverzekering thuishoort op grond van de overige drie pakketcriteria.

¹ Zie hiervoor het rapport Pakketbeheer in de praktijk deel 3, van 14 oktober 2013

Het doel van deze toets is om te bezien of de zorg van het verzekerde basispakket moet worden uitgesloten, niet moet worden uitgesloten of dat er extra beperkende maatregelen moeten worden getroffen om gepast gebruik van zorg te borgen. Het Zorginstituut bedoelt hiermee niet de invulling van de waarborgen van zorgvuldig gebruik die door de rollen van diverse partijen in het zorgverzekeringsstelsel al zijn gewaarborgd. Als een risico op niet gepast gebruik kan worden verkleind door het organiseren van extra beperkende maatregelen door zorgverleners, patiënten, zorgverzekeraars en de registratiehouder, dan geeft Zorginstituut Nederland hier de voorkeur aan boven een uitstroomadvies.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
14 juli 2014

Onze referentie
2014071645

Het Zorginstituut overweegt dat natalizumab niet goed scoort op verschillende pakketcriteria. Het Zorginstituut ziet op basis van de integrale afweging van de pakketcriteria op dit moment geen redenen te adviseren natalizumab van het verzekerde pakket uit te sluiten en geeft de voorkeur aan het treffen van extra maatregelen om gepast gebruik van de zorg te borgen.

Op initiatief van het ministerie van VWS en Zorginstituut Nederland is er voor de Multiple Sclerose (MS) zorg breed een Ronde Tafel geïnitieerd. De reden hiervoor is dat voor de indicatie MS recent met korte tussenpozen verschillende nieuwe geneesmiddelen op de markt zijn gekomen. Het Zorginstituut stelt vast dat er nu behoorlijke veranderingen gaande zijn in het voorschrijfbeleid en de voorschrijfmogelijkheden van MS specialisten. Dat betekent dat de vigerende MS richtlijn, waarin de beschrijving van de standaardbehandeling is opgenomen, in wezen verouderd is. Niettemin hebben de veranderingen in voorschrijfpatroon nog niet geleid tot een nieuwe stabiele situatie.

In de Ronde Tafel zijn VWS en het Zorginstituut met alle relevante belanghebbende partijen in gesprek om gezamenlijk afspraken te maken over de beste manier om nieuwe MS middelen in de zorg in te kunnen passen. Het onderwerp van gesprek zijn de onzekerheden en uitvoeringsrisico's van de pakketcriteria kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. De inrichting van een MS registratie maakt deel uit van dit traject. De uitkomsten van deze Ronde Tafel als antwoord op de onzekerheden die er zijn, zijn cruciaal voor het Zorginstituut Nederland. Zorginstituut Nederland wil dat de deelnemende partijen binnen drie jaar een overzicht geven van de plaatsbepaling van de verschillende individuele middelen in het totale behandeltraject.

Het Zorginstituut ziet voorts af van een uitstroomadvies van natalizumab in afwachting van de door partijen op te leveren concrete resultaten van de Ronde Tafel.

Ter toelichting hierbij het volgende.

Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk/effectiviteit

Natalizumab is een geneesmiddel dat deel uitmaakt van een medisch-specialistische behandeling. De vraag is of natalizumab een te verzekeren prestatie is zoals omschreven in artikel 2.1 en 2.4 Besluit zorgverzekering (Bzv). Specifiek betreft het de vraag of behandeling met natalizumab zorg is, zoals medisch-specialisten plegen te bieden en of deze zorg voldoet aan de 'stand van de wetenschap en praktijk'.

Zorginstituut Nederland heeft zich bij haar oordeel laten adviseren door zijn Wetenschappelijke adviesraad (WAR). De beoordeling heeft voor wat betreft de

farmacotherapeutische waarde geleid tot de volgende conclusies van de WAR:

- Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een patiënt met een hoge ziekteactiviteit, die niet heeft gereageerd op interferon β en glatirameer heeft natalizumab een gelijke therapeutische waarde als fingolimod.
- Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een patiënt met een hoge ziekteactiviteit, die niet heeft gereageerd op interferon β heeft natalizumab een gelijke therapeutische waarde als glatirameer.
- Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een patiënt met een hoge ziekteactiviteit, die niet heeft gereageerd op glatirameer heeft natalizumab een gelijke therapeutische waarde als interferon β .
- Bij de behandeling van snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose (in 1 jaar minimaal 2 exacerbaties/schubs én -vergeleken met een eerdere hersen-MRI- toename met ten minste 1 gadolinium aangekleurde laesie of een significante toename in T2- laesies) heeft natalizumab een therapeutische minderwaarde ten opzichte van interferon β en glatirameer vanwege onvoldoende gegevens.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
14 juli 2014

Onze referentie
2014071645

Zorginstituut Nederland komt op basis hiervan tot de conclusie dat natalizumab voldoet aan "de stand van de wetenschap en praktijk" en tevens aan het criterium effectiviteit voor de hierboven genoemde drie conclusies van de WAR. Dit geldt niet voor de laatste behandel-interventiecombinatie.

In het bijgevoegde farmacotherapeutisch (FT) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot de conclusie van het Zorginstituut leiden.

Kosteneffectiviteit

Het Zorginstituut heeft ook de verhouding beoordeeld tussen de effecten en de kosten van gebruik van het middel in de dagelijkse praktijk. Dit uitkomstenonderzoek is in de afgelopen vier jaar uitgevoerd en was, bij de initiële beoordeling vier jaar geleden, een voorwaarde voor de voorwaardelijke vergoeding.

Het onderzoek is beoordeeld door de WAR. De WAR meent dat de opzet van het uitkomstenonderzoek ontoereikend is om op basis hiervan een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit van natalizumab t.o.v. interferon β , glatirameer of best ondersteunende zorg in de Nederlandse praktijk. De WAR is van oordeel dat de kosteneffectiviteit onvoldoende onderbouwd is. Zo ontbreekt er een duidelijke omschrijving van de in- en exclusiecriteria voor deelname aan de studie. Ook zijn er beperkt gegevens verzameld over het zorggebruik van de patiënten en geen gegevens over de kosten van het behandelen van bijwerkingen. In het bijgevoegde farmaco-economisch (FE) rapport zijn de overwegingen opgenomen die tot deze conclusie hebben geleid.

Zorginstituut Nederland constateert, op basis van de conclusies van de WAR, dat de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van natalizumab bij de benoemde indicaties onvoldoende is. Zorginstituut Nederland vindt dat de gegevens over de kosteneffectiviteit niet voldoende zijn om een goede inschatting te kunnen maken.

Zorginstituut Nederland overweegt dat er meerdere middelen ter beschikking zijn gekomen en zullen komen voor MS. Zorginstituut Nederland wil dat uit de Ronde

Tafel een goed onderbouwde richtlijn van de beroepsgroep komt, waar de kosteneffectiviteit een onderdeel van is. Op deze wijze kunnen de start- en stopcriteria voor natalizumab beter worden beschreven, uitgevoerd en nageleefd.

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
14 juli 2014

Onze referentie
2014071645

Noodzakelijkheid

Natalizumab maakt sinds een aantal jaren deel uit van het therapeutische arsenaal bij de behandeling van patiënten met ernstige relapsing remitting multiple sclerose die niet hebben gereageerd op de eerstelijns middelen interferon β en glatirameer. De ziektelast van de aandoening is hoog en de gemiddelde kosten voor de individuele patiënt bedragen per jaar €18.975, -.

Ten aanzien van de consumptie van de zorg overweegt het Zorginstituut Nederland dat binnen de beroepsgroep bekend is dat aan langdurig gebruik van natalizumab risico's zijn verbonden ten aanzien van tamelijk zeldzame maar zeer ernstige bijwerkingen. Er zijn daarnaast, zoals al gemeld behoorlijke veranderingen gaande in de voorschrijfmogelijkheden en voorschrijfbeleid van de MS specialisten.

Er zijn aanwijzingen voor risico's met betrekking tot gepast gebruik, die voortkomen uit het uitkomstenonderzoek. Natalizumab wordt in een breder indicatiegebied ingezet dan op basis van de t=0-beoordeling kon worden verwacht. Zorginstituut Nederland maakt zich zorgen over de hiermee gepaard gaande risico's. Zorginstituut Nederland vindt dat de vraag of de bredere inzet van natalizumab ten opzichte van de t=0-beoordeling leidt tot ongepast gebruik nog niet kan worden beantwoord.

Uitvoerbaarheid

Natalizumab maakt, zoals reeds gemeld, sinds een aantal jaren deel uit van het therapeutische arsenaal bij de behandeling van patiënten met ernstige relapsing remitting multiple sclerose die niet hebben gereageerd op de eerstelijns middelen interferon β en glatirameer. Onder de beroepsgroep en patiënten is er draagvlak voor de behandeling met natalizumab. Met de add-on bekostiging is de bekostiging en de administratie van deze specialistische zorg in beginsel gewaarborgd.

Het feitelijk kostenbeslag in het kader van het verzekerde pakket voor 2010 is indertijd door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van geschatte patiëntenaantallen en kosten per patiënt. De schatting van de feitelijke kosten op basis van data uit het huidige uitkomstenonderzoek voorspelt een kostenbeslag tussen €17 miljoen en €17,5 miljoen per jaar. Helaas is deze informatie beperkt tot het totaalbedrag en is er geen inzicht in de onderverdeling van het bedrag.

Op basis van deze overwegingen in relatie tot de inzet van het geneesmiddel is de conclusie van Zorginstituut Nederland dat het gaat om zorg met zowel inhoudelijke als financiële uitvoeringsrisico's, die Zorginstituut Nederland nadrukkelijk zal monitoren. Zorginstituut Nederland wil daarnaast dat de relevante marktpartijen die meedoen aan de Ronde Tafel garanties over de betaalbaarheid van de MS-zorg opleveren.

Weging pakketcriteria

Natalizumab is, gezien de door de WAR getrokken conclusies, als effectieve zorg te beschouwen. Het Zorginstituut neemt deze conclusie als uitgangspunt en heeft nog vragen bij de plaatsbepaling van de zorg. Het Zorginstituut vindt de onderbouwing van de kosteneffectiviteit van natalizumab bij de benoemde indicaties onvoldoende. De ziektelast van de aandoening is hoog en de gemiddelde kosten voor de individuele patiënt bedragen per jaar €18.975, -. De totale kosten voor de inzet van natalizumab in 2010 bedroegen ruim €17 miljoen per jaar.

Zorginstituut Nederland concludeert daarom dat natalizumab niet voldoet aan de pakketcriteria kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid. Het Zorginstituut ziet daarnaast uitvoeringsrisico's op alle vier de pakketcriteria. Bij de overweging of natalizumab van het verzekerde basispakket moet worden uitgesloten of dat er extra maatregelen moeten worden getroffen om gepast gebruik te borgen, betreft Zorginstituut de Ronde Tafel voor MS.

Op initiatief van het ministerie van VWS en Zorginstituut Nederland is er voor de MS-zorg breed een Ronde Tafel geïnitieerd. In de Ronde Tafel is VWS en het Zorginstituut met alle relevante belanghebbende partijen in gesprek om gezamenlijk afspraken te maken over de beste manier om nieuwe MS middelen goed in de zorg in te kunnen passen. Hierbij zullen beroepsgroep, patiënten, registratiehouders en zorgverzekeraars zich moeten verbinden tot het bevorderen van het gepast gebruik binnen de indicatie MS. Het gaat hierbij concreet om de aanpassing van de richtlijn, het scherper definiëren van start- en stopcriteria, een registratie op te zetten en de uitkomsten te monitoren en te evalueren en vervolgens te implementeren. Op deze wijze wordt het indicatiegebied scherper bewaakt.

Zoals gezegd maakt de inrichting van een MS registratie deel uit van dit traject. De registratie heeft, naast de beroepsgroep, de steun van verschillende andere belanghebbende partijen, zoals de patiëntenvereniging en minstens één farmaceutisch bedrijf. Zij zullen meewerken aan de vulling van een registratie. De Ronde Tafel en het register als monitorinstrument zijn naar de mening van het Zorginstituut vooralsnog adequate maatregelen en middelen om de risico's met betrekking tot natalizumab en overige middelen te volgen en beheersen en er bestaat breed draagvlak voor binnen het veld. Zorginstituut Nederland wil dat het register inzicht verschaft in de zorgvuldige indicatiesetting, stepped care en plaatsbepaling van de MS-middelen, zodat het Zorginstituut kan volgen of er sprake is van gepaste zorg en gepast gebruik van zorg.

Als partijen binnen een half jaar komen tot deze concrete afspraken, die ervoor zorgen dat de uitvoering/implementatie van het MS register geborgd zijn, is de kans op meer gunstige uitkomsten op het gebied van effectiviteit, kosteneffectiviteit en uitvoerbaarheid in de praktijk aanwezig. Het Zorginstituut wil de naleving van deze afspraken nadrukkelijk monitoren. Op basis van de uitkomsten van de Ronde Tafel geeft Zorginstituut Nederland binnen drie jaar een overzicht van de relatieve plaats van de individuele middelen in het totale behandeltraject. Natalizumab blijft onder deze omstandigheden een te verzekeren prestatie in het kader van de Zorgverzekeringswet (Zvw).

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
14 juli 2014

Onze referentie
2014071645

Als partijen de overeenkomst niet nakomen en het gepast gebruik niet wordt bevorderd, zal Zorginstituut Nederland de minister adviseren om de indicatie van de bedoelde interventie aan wettelijke voorwaarden te verbinden of uit het pakket te laten stromen.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
14 juli 2014

Onze referentie
2014071645

Herbeoordeling na 4 jaar na voorlopige opname

Farmacotherapeutisch rapport natalizumab (Tysabri®) bij 'zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met interferon bèta

In de Beleidsregel dure geneesmiddelen, die per 1 januari 2012 is komen te vervallen, stond vermeld dat 4 jaar na voorlopige opname (tijdstip t=4) een herbeoordeling moet plaatsvinden, die uitsluitend moet geven over de continuering van de opname. CVZ rondt de herbeoordeling nu af in het kader van haar bevoegdheden bij pakketbeheer. In de herbeoordeling worden tussen t=0 en t=4 verkregen aanvullende gegevens beoordeeld over de farmacotherapeutische waarde van natalizumab t.o.v. vergelijkende behandeling(en). Dit kunnen gegevens zijn van onder andere gerandomiseerde klinische onderzoeken (RCT's), follow-up van eerdere RCT's en observationele onderzoeken (zoals het 'uitkomstenonderzoek' dat de aanvrager van de herbeoordeling tussen eind 2006 (t = 0) en 2011 (t = 4) heeft uitgevoerd).

Achtergrond.

Voor opname op de Beleidsregel dure geneesmiddelen is natalizumab in 2006 (tijdstip t=0) beoordeeld voor de behandeling van zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) in 2 subgroepen:

1. met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met interferon bèta ; en
2. met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose.

Bij de beoordeling in 2006 concludeerde de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) dat natalizumab alleen een potentiële therapeutische meerwaarde heeft voor een subgroep van de 1ste deelindicatie, nl. patiënten met relapsing remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op interferon bèta **en** glatirameer.

Er waren onvoldoende gegevens om de therapeutische waarde van natalizumab vast te stellen bij RRMS patiënten met een hoge ziekteactiviteit die niet hebben gereageerd op alleen interferon bèta **of** glatirameer en evenmin bij snel ontwikkelende ernstige RRMS (=de 2^e deelindicatie).

In de conclusie van het t=0 rapport is toegelicht dat bij de herbeoordeling op t=4 de meerwaarde voor de 1^e deelindicatie bij patiënten die niet hebben gereageerd op interferon bèta **en** glatirameer, nog wel bevestigd moet worden door klinische onderzoeksgegevens.

Deze herbeoordeling is in eerste instantie gericht op deze deelindicatie waarvoor natalizumab volgens de beoordeling in 2006 een meerwaarde had.

In tweede instantie is deze beoordeling breder getrokken naar de hele eerste subindicatie om de volgende redenen:

1. volgens de Nederlandse richtlijn Multiple Sclerose kan natalizumab ook overwogen worden wanneer interferon bèta **of** glatirameer onvoldoende effect heeft
2. volgens het uitkomstenonderzoek in Nederland (TOP) is natalizumab met name toegepast na falen van interferon bèta **of** glatirameer.

Geneesmiddel. Natalizumab. Concentraat voor oplossing voor infusie (300 mg; 20 mg/ml).

Geregistreerde indicatie. "als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose in de volgende volwassen patiëntengroepen:

1. Volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een bèta-interferon. Deze patiënten kunnen worden gedefinieerd als patiënten die niet hebben gereageerd op een volledige en adequate behandelingskuur met een bèta-interferon (gewoonlijk na minimaal één jaar behandeling). Patiënten moeten in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal 1 relapse hebben doorgemaakt en op een craniale MRI moeten minimaal 9 T2-hyperintense laesies of minimaal 1 gadolinium (Gd) aankleurende laesie aantoonbaar zijn. Een 'non-responder' kan ook worden gedefinieerd als een patiënt met een onveranderd of groter aantal relapses in vergelijking met het jaar daarvoor.
2. Volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing-remitting multiple sclerose, gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in één jaar en met 1 of meer Gd aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI."

Dosering. 300 mg elke 4 weken per intraveneuze infusie.

Werkingsmechanisme. Natalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, dat bindt aan de $\alpha 4$ -subunit van integrinen op o.a. lymfocyten. Deze binding voorkomt dat lymfocyten zich hechten aan endotheelcellen van bloedvaten, zodoende het centrale zenuwstelsel binnendringen en daar een ontstekingsreactie veroorzaken.

Samenvatting therapeutische waarde

Tussen t=0 en t=4 zijn veel nieuwe resultaten gepubliceerd van vooral niet-vergelijkende observationele onderzoeken. Ook zijn gegevens beschikbaar gekomen van Nederlands uitkomstenonderzoek. Deze nieuwe gegevens betreffen alleen observationele, niet gerandomiseerde onderzoeken, waarvan de resultaten geringe bewijskracht hebben en minder geschikt zijn voor een relatieve vergelijking. Echter voor de behandeling van RRMS in de 2^e lijn zijn voor zowel natalizumab als de vergeleken behandelingen alleen observationele studies beschikbaar. De registratiestudies voor de behandeling van RRMS zijn allen in de 1e lijn uitgevoerd. Om een vergelijking te kunnen maken van natalizumab met alternatieve behandelingen in de 2^e lijn (de geregistreerde indicatie) kan daarom in dit rapport alleen maar een vergelijking gemaakt worden tussen observationele studies. Dit betekent dat over de waarde van de toepassing van natalizumab in de 2^e lijn alleen globale conclusies getrokken kunnen worden.

Gunstige effecten.

De beperkte gegevens over patiënten die zijn voorbehandeld met interferon bèta **en** glatirameer bevestigen op de korte termijn (1 jaar) de gunstige uitkomsten van natalizumab uit de eerstelijns RCT (AFFIRM) op voorkómen van exacerbaties.

Zowel in Nederlands uitkomstenonderzoek als in Europese observationele studies blijkt dat natalizumab in de meeste gevallen is ingezet na een voorbehandeling met interferon bèta **of** glatirameer. Deze en andere observationele onderzoeken maken aannemelijk dat zowel de inzet van natalizumab als van glatirameer van nut kan zijn voor patiënten met een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op interferon bèta. Voor interferon bèta zijn deze aanwijzingen er in beperktere mate bij patiënten met hoge

ziekteactiviteit ondanks behandeling met glatirameer. Over relatieve verschillen in werkzaamheid kunnen uit deze observationele studies geen conclusies worden getrokken.

Ongunstige effecten. Het risico van ernstige bijwerkingen lijkt bij fingolimod en natalizumab groter dan bij interferon bèta of glatirameer. Vanwege het veiligheidsprofiel heeft de EMA natalizumab en fingolimod niet geregistreerd voor de brede populatie, waarbij het in de RCT's is onderzocht, maar is de indicatie ingeperkt tot 2 subgroepen met een hoge ziekte-activiteit met RRMS. Voor deze subgroepen ontbreekt vanuit RCT's een specifiek overzicht van de ongewenste effecten. Uit het vervolgonderzoek blijkt dat natalizumab op de korte termijn goed wordt verdragen. Het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) door reactivering van het JCVirus blijkt cumulatief verhoogd bij een gebruiksduur langer dan 2 jaar, eerder gebruik van immunosuppressiva en met name door aanwezigheid van JCV-antilichamen. Hoewel dit risico met risicostratificatie en veel controle kan worden geminimaliseerd, is er over de consequentie van een JCV testuitslag toch ook nog veel onduidelijkheid. Bij stoppen met natalizumab zijn meldingen gedaan van mogelijke rebound exacerbaties; met name in Nederland is dit gemeld.

Ervaring. De ervaring met natalizumab is ruimer dan met fingolimod, maar geringer dan van interferon bèta en glatirameer.

Toepasbaarheid. De toepasbaarheid van natalizumab en fingolimod is beperkter dan van interferon bèta en glatirameer.

Gebruiksgemak. Natalizumab heeft het voordeel dat het maar 1x/maand wordt toegediend; een nadeel is dat dit niet kan via zelfinjectie door de patiënt. Fingolimod heeft het voordeel dat het de enige orale MS medicatie is; het heeft als nadeel dat er veel controles (bloedbeeld, op transaminasen, bloeddruk, oogheelkundig) nodig zijn.

Eindconclusie.

- Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een patiënt met een hoge ziekteactiviteit, die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer heeft natalizumab een gelijke therapeutische waarde als fingolimod.
- Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een patiënt met een hoge ziekteactiviteit, die niet heeft gereageerd op interferon bèta heeft natalizumab een gelijke therapeutische waarde als glatirameer.
- Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een patiënt met een hoge ziekteactiviteit, die niet heeft gereageerd op glatirameer heeft natalizumab een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. Multiple sclerose (MS) is een op den duur invaliderende, neurologische aandoening met een sterk wisselend beloop. De oorzaak is onbekend. Waarschijnlijk door een combinatie van omgevingsfactoren en erfelijke factoren ontstaat een auto-immuunreactie tegen het myeline in het centrale zenuwstelsel. De inflammatoire demyelinisatie leidt tot vertraging of onderbreking van de zenuwgeleiding, waardoor de focale neurologische uitvalsverschijnselen ontstaan. Tegelijkertijd gaat axonale degeneratie gepaard met geleidelijke achteruitgang.

In het begin zijn er acute episoden, die helemaal over kunnen gaan of restschade achterlaten. Door herhaalde aanvallen van ontsteking (schubs, relapsen, exacerbaties) van myelineweefsel ontstaan haarden van demyelinisatie in de witte stof van hersenen en ruggenmerg. Dit leidt tot functionele stoornissen en laesies/littekens, die met 'magnetic resonance imaging' (MRI) zichtbaar zijn. In een later stadium van de ziekte is het in de loop van de tijd opgetreden verval van axonen verantwoordelijk voor de geleidelijke progressie van de functionele beperkingen. Er is overigens geen direct verband tussen de MRI littekens en de functionele beperkingen.

Er kunnen verschillende vormen van MS worden onderscheiden:

1. '*Relapsing remitting multiple sclerosis*' is de aanvalsgewijze vorm, waarmee MS bij 80–90% van de patiënten begint. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm. Aanvallen van functieverlies (relapsen/exacerbaties/schubs) worden afgewisseld met perioden van (gedeeltelijk) herstel (remissies). De exacerbaties ontstaan meestal binnen enkele uren tot dagen en duren 6-8 weken. Aanvankelijk verdwijnen de klachten in de loop van weken of maanden. Wanneer de ziekte langer bestaat, zijn er steeds meer restverschijnselen. Deze RRMS-fase kan gevolgd worden door geleidelijke toename van de handicap, terwijl exacerbaties zeldzamer worden ('secundair progressieve MS').
2. '*Secundair progressieve multiple sclerosis*' is een progressieve vorm, waarnaar ongeveer de helft van de patiënten met relapsing remitting multiple sclerosis na ongeveer 10 jaar overgaat. Ongeveer 30–45% van de MS-patiënten bevindt zich in deze vorm, waarbij naast exacerbaties een chronische progressie van functionele beperkingen optreedt.
3. '*Primair progressieve multiple sclerosis*'. Deze vanaf het begin van de MS-symptomen progressieve vorm is bij 10–30% van de patiënten aanwezig. Een subtype is de Marburg-variant, een agressieve, snel progressieve vorm op jeugdige leeftijd.

Symptomen. In de *relapsing-remitting fase* komen tijdelijke verergeringen van klachten en verschijnselen (exacerbaties) gemiddeld drie keer per twee jaar voor¹. De uitvalsverschijnselen in de relapsing-remitting fase betreffen meestal stoornissen van het gezichtsvermogen, het gevoel, de functie van de urineblaas en de coördinatie.

De diagnose van MS berust op een spreiding van letsels (klinisch of MRI) in tijd en plaats. De klinische diagnose relapsing remitting multiple sclerosis in klinische studies werd in het verleden vaak gesteld volgens de Poser-criteria op basis van ten minste twee klinische exacerbaties, bevestigd door ten minste 2 MRI-laesies in verschillende gebieden en ontstaan op verschillende tijdstippen. Infusie met gadolinium (Gd) (T1 gewogen MRI) kan acute craniale laesies zichtbaar maken; de Gd gaat door de anders ondoordringbare hersenbarrière. T1-laesies verdwijnen na enkele maanden. T2 gewogen laesies zijn permanent. De CBO richtlijn MS (2012) gebruikt voor de diagnose de recent gereviseerde McDonald-criteria 2010, met als peilers voor de diagnose minstens 2 lokalisaties in het centrale zenuwstelsel en minstens 2 exacerbaties of progressie over langere tijd. Bij maar één klinische exacerbatie of symptomen suspect voor MS heeft men het over een Klinisch geïsoleerd syndroom (CIS).

Ernst. De ernst en de frequentie van de exacerbaties, de geleidelijke progressie van de handicap en de mate van invaliditeit verschillen sterk van patiënt tot patiënt. Een aantal patiënten kan ook na 20 jaar zonder rolstoel, terwijl anderen reeds na 5 jaar op hulp van anderen zijn aangewezen. Bij de helft duurt het ten minste 30 jaar voordat de patiënt een hulpmiddel nodig heeft om te lopen. Normaliter heeft de aandoening een beperkte invloed op de levensverwachting: men schat dat deze met 6-10 jaar is verminderd.

Prevalentie/incidentie. In 2007 kwamen er in Nederland ongeveer 1.800 nieuwe patiënten met multiple sclerosis bij (incidentie). Het totaal aantal mensen met gediagnosticeerde multiple sclerosis in 2007 was 16.200 (95% BI: 11.400 - 23.600; jaarprevalentie)².

De ziekte begint meestal op een leeftijd tussen 20–40 jaar en komt tweemaal zo vaak op bij vrouwen als bij mannen: 1,2 per 1000 vrouwen versus 0,5 per 1000 mannen. De gemiddelde prevalentie wordt geschat op 79 per 100.000. De hoogste incidentie is bij personen in de leeftijd van 35-64 jaar. De progressie van de ziekte gaat sneller bij mannen en met name ook indien de ziekte op oudere leeftijd is ontstaan.

Behandeling. Er is geen geneesmiddel dat multiple sclerose kan genezen en dat gericht is tegen de pathogenetische mechanismen. Acute exacerbaties kunnen tot op zekere hoogte worden bestreden met corticosteroiden. Meestal wordt het corticosteroid i.v. toegediend gedurende drie tot vijf dagen. Maar ook orale toediening is mogelijk.

Daarnaast zijn er de middelen met een mogelijke invloed op het ziekteproces die worden aangeduid als *DMT (disease modifying therapies)*, zoals interferon bèta, glatirameer, fingolimod, natalizumab en mitoxantron. Interferon beta-1a en -1b, glatirameer, fingolimod en natalizumab hebben een gunstig effect op het aantal exacerbaties. Interferon beta-1a en -1b en glatirameer zijn geregistreerd als eerste lijnsmiddelen. Natalizumab en fingolimod zijn geregistreerd als tweede lijnsmiddelen. Ook van enkele immunosuppressiva en oncolytica (intraveneus immunoglobuline, azathioprine, mitoxantron) zijn er in klinische studies aanwijzingen voor een gunstig effect. Deze positieve uitkomsten bij multiple sclerose hebben tot nu toe alleen voor mitoxantron tot een aanvullende registratie geleid en dan alleen in het buitenland.

Voor de behandeling van actieve RRMS worden in de **CBO richtlijn Multiple Sclerose, 2012** de volgende middelen aanbevolen:

1^e lijnsmiddelen: interferon bèta (1a of 1b) of glatirameer;

2^e lijnsmiddelen: natalizumab of fingolimod.

De richtlijn geeft aan dat wanneer behandeling met interferon bèta-1a of 1b of glatirameer onvoldoende effect hebben, andere medicatie voor RRMS, zoals natalizumab of fingolimod overwogen kan worden. Ook kan bij onvoldoende effect van interferon bèta glatirameer van nut zijn, bv bij ontwikkeling van antilichamen tegen interferon bèta. Wel moet volgens de richtlijn de uiteindelijke plaatsbepaling van fingolimod nog plaatsvinden; de toepasbaarheid zal afhangen van de veiligheid op de lange termijn. Off label mitoxantron wordt in de richtlijn in overweging gegeven bij RRMS (en SPMS) met een duidelijke ziekteprogressie; het kan gedurende de eerste 2 jaar van behandeling een gunstig effect hebben op zowel progressie als relapsfrequentie; nadeel op termijn is de ernst van de bijwerkingen (cardiotoxiciteit, leukemie). Verder wordt afhankelijk van de ernst van een relaps intraveneus methylprednisolon in overweging gegeven. De richtlijn ziet geen indicatie voor off label MTX of cyclofosfamide; azathioprine wordt vanwege het bijwerkingenprofiel niet aanbevolen.

Het staken van de MS behandeling is afhankelijk van individuele omstandigheden en de wens van de patiënt, en wordt aanbevolen bij ernstige bijwerkingen en uitblijven van relapsen gedurende 3 jaar bij patiënten in de secundair progressieve fase.

In de CFH-beoordeling van fingolimod (januari 2012) heeft fingolimod dezelfde 2^e lijnsplek gekregen als natalizumab. Voor beide stoffen was hiervoor het risico op ernstige bijwerkingen: doorslaggevend. Beide middelen komen in aanmerking bij ernstige RRMS die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer.

2. Beoordeling op t = 0

Bij de beoordeling voor voorlopige opname op de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen concludeerde de CFH in 2006 dat natalizumab alleen een potentiële therapeutische meerwaarde had voor een subgroep van de 1ste deelindicatie, nl. patiënten met relapsing remitting multiple sclerose met een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer. Deze conclusie dient nog bevestigd te worden door klinische onderzoeksgegevens.

Er waren onvoldoende gegevens om de therapeutische waarde van natalizumab bij patiënten met RRMS met een hoge ziekteactiviteit die niet hebben gereageerd op alleen interferon bèta of glatirameer vast te stellen.

Natalizumab is onderzocht als 1e lijns middel. Echter, op grond van zijn ernstige bijwerkingen, wordt natalizumab gereserveerd als 2e lijns middel, conform de geregistreerde indicatie.

De studies die betrokken waren bij de beoordeling op t=0 betreffen alleen eerstelijnsbehandeling, niet-geregistreerde combinatie behandeling met interferon bèta en studies met mitoxantron bij andere MS typen dan RRMS. Omdat deze studies niet de behandeling van RRMS in de 2e lijn betreffen worden deze niet meegenomen in deze t=4 beoordeling.

Letterlijke conclusies in de CFH-beoordeling van natalizumab bij RRMS op t = 0

Therapeutische waarde.

Als de redenering van de EMA wordt gevolgd heeft natalizumab een therapeutische meerwaarde voor de groep patiënten met relapsing remitting multiple sclerose bij een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer. De CFH is van oordeel dat natalizumab hierbij een therapeutische meerwaarde heeft. Dit dient bij de herbeoordeling over drie jaar te worden bevestigd door klinische onderzoeksresultaten bij patiënten die niet hebben gereageerd op een bèta-interferon en glatirameer.

Alhoewel natalizumab onderzocht is als 1^e lijnsmiddel, meent de CFH dat natalizumab op grond van zijn ernstige bijwerkingen gereserveerd moet worden als 2^e lijns middel, conform de geregistreerde indicatie.

Gunstige effecten.

Er is geen onderzoek waarin natalizumab direct is vergeleken met interferon bèta, glatirameer of mitoxantron. In een indirecte vergelijking bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose lijkt natalizumab werkzaam dan interferon bèta en glatirameer, met name op de vermindering van het aantal exacerbaties per jaar; maar niet werkzaam dan mitoxantron. Net als bij interferon bèta 1a is in onderzoek een beperkt effect op het ziekteverloop op de korte termijn naar voren gekomen, waarvan de klinische relevantie nog moet worden vastgesteld. De effecten op het ziekteverloop op de langere termijn zijn onvoldoende bekend. Voor de geregistreerde subpopulaties ontbreken de gegevens om een indirecte vergelijking tussen natalizumab en de andere MS-middelen te maken. Natalizumab is bovendien nauwelijks onderzocht als monotherapie bij patiënten die eerder de eerstelijnsmiddelen interferon bèta of glatirameer hebben gebruikt.

Ongunstige effecten.

Gebruik van natalizumab gaat gepaard met een verhoogd risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie met mogelijk fataal verloop evenals met andere ernstige bijwerkingen. Dit beperkt de toepasbaarheid van natalizumab. Omdat het risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie niet is te kwantificeren, is niet objectief aan te geven voor welke patiënten met relapsing remitting multiple sclerose het risico wel acceptabel is. Het risico van ernstige bijwerkingen lijkt bij natalizumab groter dan bij interferon bèta of glatirameer. Behandeling met mitoxantron gaat eveneens gepaard met mogelijk nog ernstigere bijwerkingen.

Ervaring.

De ervaring is beperkt en geringer dan met interferon bèta, glatirameer of mitoxantron.

Toepasbaarheid.

De toepasbaarheid is beperkter dan van interferon bèta en glatirameer.

Gebruiksgemak.

Interferon bèta en glatirameer hebben als voordeel dat ze door de patiënt zelf kunnen worden toegediend. De voorkeur van de patiënt voor een maandelijks infuus of frequentere zelfinjectie (1-7 maal per week) is echter niet onderzocht.

3. Beoordelingsmethode op t = 4

Vergelijkende behandeling

De vergelijkende behandeling bij deze herbeoordeling is in eerste instantie gericht op de indicatie waarvoor natalizumab volgens de beoordeling in 2006 een meerwaarde had, nl bij RRMS met een hoge ziekte-activiteit die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer.

In tweede instantie is deze beoordeling breder getrokken naar de hele eerste subindicatie om de volgende redenen:

1. volgens de Nederlandse richtlijn Multiple Sclerose kan natalizumab ook overwogen worden wanneer interferon bèta of glatirameer onvoldoende effect heeft
2. volgens het uitkomstenonderzoek in Nederland (TOP-NL) is natalizumab met name toegepast na falen van interferon bèta of glatirameer.

Voor de behandeling van actieve RRMS worden in de CBO richtlijn Multiple Sclerose, 2012 de volgende middelen aanbevolen:

1^e lijnsmiddelen: interferon bèta (1a of 1b) of glatirameer;

2^e lijnsmiddelen: natalizumab of fingolimod

Concluderend betekent dit de volgende vergelijkingen voor natalizumab:

- bij patiënten die faalden op behandeling met interferon bèta: met glatirameer.
- bij patiënten die faalden op behandeling met glatirameer: met interferon bèta.
- bij patiënten die faalden op behandeling met interferon bèta en glatirameer: met fingolimod.

Voor de vergelijking met fingolimod wordt verwezen naar FT rapport fingolimod, 2012.

3a Keuze van uitkomstmaten

EDSS-score

Natalizumab is geregistreerd als ziektemodificerende therapie bij RRMS. Daarom beoordelen we de *effectiviteit* ervan op het voorkómen of vertragen van de beperkingen die resteren na de exacerbaties en op vertraging in de progressie van de invaliditeit op zowel de korte als de lange termijn. Dit wordt meestal uitgedrukt in de verandering op de Expanded Disability Status Scale (EDSS) gedurende een gedefinieerde periode. De EDSS-score is gebaseerd op metingen van de beperkingen van 6 neurologische gebieden (piramidiaal, cerebellair, hersenstam, sensorisch darm en blaas en visueel) in het CZS.

De EDSS is een niet-lineaire schaal die loopt van 0 (= geen neurologische afwijkingen) tot 10 (= overleden door MS), waardoor kleine verschillen hoger op de schaal een veel groter effect op de functionaliteit en de kwaliteit van leven weergeven dan dezelfde verschillen lager op de schaal. Bij een EDSS van 4,5 kan de patiënt nog een hele dag werken en zonder hulp en zonder rusten 300 m lopen, terwijl de patiënt bij een EDSS van 7 gebonden is aan een rolstoel. De EMA beschouwt de *gemiddelde* verandering in EDSS om deze reden niet als een geschikte uitkomstmaat³. De EMA raadt aan dat falen van de behandeling vooraf moet worden gedefinieerd bv als de toename van de EDSS met 1 punt bij een EDSS-uitgangswaarde van maximaal 5,5 en met de toename van een halve punt bij een uitgangswaarde groter dan 5,5.

Andere geaccepteerde uitkomstmaten zijn de tijd tot progressie of het percentage patiënten, dat gedurende een bepaalde periode progressie vertoont. De EMA eist een studieduur van ten minste 2 jaar en accepteert geen non-inferioriteit uitkomsten.

Annual Relapse Rate (ARR)

De *werkzaamheid* kan worden uitgedrukt in afname van het aantal, de ernst of de duur van de exacerbaties, uitgedrukt als verandering in de Annual Relapse Rate (ARR). De afname van het aantal exacerbaties is lastig te beoordelen, omdat de frequentie in exacerbaties verschilt per patiënt en ook voor eenzelfde patiënt steeds anders kan zijn. Hetzelfde geldt voor de duur en de ernst van de exacerbaties. De EMA geeft aan dat de Annual Relapse Rate een acceptabele parameter is voor het beoordelen van exacerbaties.³ Een goede definitie van responders in termen van de afwezigheid van exacerbaties dient voorafgaande aan de studie vastgesteld te zijn.³

Secundaire parameters

MRI afgeleide parameters, zoals de vermindering van het aantal actieve laesies in de hersenen kunnen worden gebruikt als secundaire parameters. Men onderscheid verschillende MRI laesies:

- T1 met gadolinium (Gd+) aangekleurde laesies: wijst op actieve ontsteking en lymfocyten migratie door de bloed-hersenbarrière
- Het totaal aantal T2 hyperintense laesies/totaal T2 volume: een maat voor de totale ziektelast
- Chronische T1-hypointense laesies: onomkeerbare axonale schade aan het centraal zenuwstelsel.

Het ontstaan van met gadolinium aankleurbare laesies of nieuwe T2 laesies is in verband gebracht met exacerbaties. De correlatie tussen MRI-parameters en de lange termijn uitkomst is echter zwak en niet van voorspellende waarde.

Conclusie uitkomstmaten

De CG is net als de EMA van mening dat de invloed op het ziektebeloop apart (uitgedrukt als EDSS; bij voorkeur ook als primaire uitkomstmaat) moet worden bepaald naast het effect op het aantal, de ernst en de duur van de exacerbaties (uitgedrukt als ASR).

3b Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline* en *Cochrane* op 21 september 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: natalizumab, multiple sclerose.

Voor een indirecte vergelijking van switchen van interferon bèta en/of glatirameer naar natalizumab met switchen naar een andere behandeling met interferon bèta en/of glatirameer is een aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Studies die zijn betrokken in deze herbeoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (niveau van bewijs)</i>	<i>Patiënten</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-up-duur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>kans op bias</i>
Rio, 2012 ⁴	retrospectief, observatoneel, vergelijkend (B) open	n=923 RRMS, subgroep met therapiefalen n=90	<u>switch:</u> IFNB -> IFNB; IFNB -> GA; GA -> IFNB; IFNB/GA -> NAT	Nvt, mediaan 4,2 jaar	ARR % zonder relapse	Heterogeniteit van de populatie; ontbreken van een controlearm; arbitraire subjectieve definitie van therapiefalen
Prosperini, 2011 ⁵	prospectief, observatoneel, vergelijkend (B) open	RRMS n = 267 gem. EDSS 2,6	<u>switch:</u> IFNB -> IFNB, GA; GA -> IFNB, <u>escalatie:</u> IFNB/GA -> NAT	2 jaar	ziekte-activiteit ziekteprogressie	Geen randomisatie. Verschillen tussen beide armen. Switch-groep: minder ernstig ziek (EDSS en exacerbaties), kortere ziekteduur, lagere IFNB-dosering. In ESC zijn ziekere patiënten geïncludeerd.
Gajofatto, 2009 ⁶	prospectief, observatoneel, (B) open	RRMS n = 558	<u>Doorbehandelen</u> <u>Switch na falen:</u> IFNB -> GA, GA -> IFNB, IFNB -> andere IFNB. <u>Switch zonder falen</u>	3,2 jaar mediaan	ARR % zonder relapse	Geen randomisatie. Geen controle meer INFB als 1 ^e middel. Geen uniforme definitie voor falen. Verschillen tussen subgroepen in duur prebehandeling en in follow-up. Subgroep GA -> IFNB: hogere uitgangs ARR
Outteryck, 2010 ⁷ Frankrijk	prospectief, observatoneel, (C) open	RRMS* 5,6% naïef n = 384 gem. EDSS 3,5	<u>natalizumab</u>	12 mnd	ARR % zonder relapse Verbetering op EDSS ^b	Op analysemoment was maar 1/3 deel 1 jaar behandeld. Geen IIT, door exclusie van patiënten met overgevoeligheidsreacties en met SPMS
Sangalli 2011 ⁸ Italië	prospectief, observatoneel, (C) open	RRMS ^c n=285 gem. EDSS 3,4	<u>natalizumab</u>	24 mnd	% zonder relapse % zonder ziekteactiviteit	Voor de relapse follow-up waren na 2 jr slechts 38 patiënten beschikbaar en voor de ziekteactiviteit 31.
Caon, 2006 ⁹	prospectief, observatoneel, (C) open	RRMS na 1 ^e INFB n=85 gem. EDSS 3,6	<u>glatirameer</u>	3 jr	ARR	Geen controle
Zwibel, 2006 ¹⁰	prospectief, observa-	RRMS n=107 ^a	<u>eerder IFNB:</u> <u>glatirameer</u>	3,5 jr	ARR EDSS ^d	Geen controle

tioneel, vergelijkend (B) open	gem. EDSS 3,8	<u>Naïef:</u> glatirameer
--------------------------------------	------------------	------------------------------

IFNB= interferon bèta; GA= glatirameer; NAT=natalizumab

ESC=Escape naar 2e lijns natalizumab

ARR= aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate)

RRMS= relapsing remitting multiple sclerose.

EDSS= Expanded Disability Status Scale.

* RRMS met een hoge ziekteactiviteit (≥ 1 exacerbatie in afgelopen jaar en ≥ 9 T2 laesie en ≥ 1 Gd T1+gekleurde laesie ondanks behandeling met DMT (interferon bèta of glatirameer). Bij Outteryck, 2010 was 5,6% niet eerder met een DMT behandeld;

^a betreft alleen de arm die eerder met IFNB-1b is behandeld

^b aanhoudende verandering met 1 punt gedurende 3 maanden.

^c RRMS met ondanks behandeling met DMT (interferon bèta of glatirameer) ≥ 1 jaar een hoge ziekteactiviteit (≥ 2 exacerbatie in afgelopen jaar óf 1 exacerbatie met onvolledig herstel en restverschijnselen met ≥ 9 T2 laesies/een toegenomen lading/ ≥ 1 Gd T1+gekleurde laesie). Of zich snel ontwikkelende ernstige RRMS (≥ 2 exacerbatie in afgelopen jaar met ziekteprogressie en met een toename van ≥ 2 T2 tov een MRI een jaar geleden. 18 % was niet eerder met een DMT behandeld.

^d de gemiddelde verandering op EDSS

Tabel 1b. uitkomstenonderzoek TOP-NL

<i>1^e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (niveau van bewijs)</i>	<i>Patiënten</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-up-duur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>kans op bias</i>
Uitkomstenonderzoek TOP-NL (geen publicatie)	prospectief, observatief, (C) open; start 2007	Doel N=1000-1500. juni 2011: n=220; dec 2012: n=268 RRMS EDSS 4,0	<u>natalizumab</u>	Doel: 10 jr	ARR EDSS ^a	Geen controle

ARR= aantal exacerbaties op jaarbasis (Annual Relapse Rate)

RRMS= relapsing remitting multiple sclerose.

EDSS= Expanded Disability Status Scale.

^a de gemiddelde verandering op EDSS

Tabel 2. Klinische studies en (met)analyses die niet zijn betrokken in de herbeoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>reden van verwerpen</i>
Belachew 2010 ¹¹ België; Putzki, 2009 Duitsland; Putzki, 2010b ¹² D, CH; Putzki, 2010a ¹³ Zwitserland; Oturai, 2009 ¹⁴ Denmark; Fernandez, 2011 Spanje; Carra, 2009 ¹⁵	Observationele studies met te kleine patiëntenpopulatie en follow-up korter dan 12 maanden
AFFIRM* Polman 2006 ¹⁶ ; Havroda, 2009 ¹⁷ ; Philips, 2011 ¹⁸ ;	gaat niet over natalizumab ná falen van IFNB, maar als eerstelijns behandeling
SENTINEL*, Rudick 2006 ¹⁹ ; interventie-arm;	gaat niet over natalizumab als monotherapie, maar in combinatie met IFNB [NB gecontra-indiceerd volgens 1B-tekst]
Hutchinson 2009 ²⁰ ; Rudick, 2007 ²¹ ; Bates, 2011 ²² ;	posthoc subgroepanalyses van gepoolde AFFIRM en/of SENTINEL
GLANCE 2009, Goodman, 2009 ²³	RCT, gaat niet over natalizumab ná IFNB als monotherapie; maar in combinatie met glatirameer; fase II-studie met als primair eindpunt MRI-lesies
Limmroth, QUASIMS ²⁴	retrospectief, observationeel; gaat over switchen tussen IFNB preparaten. QUASIMS is een grote retrospectieve studie, waarin na switchen van het ene naar een ander interferon bèta preparaat het therapeutisch effect niet toenam.
STRATA (ref 56-57 in dossier)	open vervolg van patiënten die geïncludeerd zijn geweest in AFFIRM, GLANCE, SENTINEL en betreft dus niet de geregistreerde indicatie; alleen als poster gepresenteerd; bevat slechts 35 Nederlandse patiënten
TYGRIS (dossier)	Wereldwijde vervolgstudie; betreft deels niet de geregistreerde indicaties; gaat over bijwerkingen, niet over effectiviteit
<i>Metanalyse/systematische review</i>	
Nifkar, 2010 ²⁵ Cochrane natalizumab Pucci, 2011 ²⁶ ; Smit, 2012 ²⁷	gaat niet over natalizumab ná IFNB (en/of GA)
<i>Propensity-matched analysis</i>	
Mapi-analyse Natalizumab versus comparators ²⁸	Niet gepubliceerde gegevens uit registry's gebruikt voor analyse; subgroepanalyse en gemaakte keuze's is niet transparant, retrospectieve

IFNB= interferon bèta

GA= glatirameer

* Deze studies zijn al beschreven in het eerste beoordelingsrapport betreffende **natalizumab, 2006** .**Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
EPAR variation natalizumab, 2010 ²⁹	EMA, Londen
SPC natalizumab, 2012 ³⁰	EMA, Londen
Richtlijn Multiple Sclerose, 2012 ³¹	CBO
NICE evidence TA report fingolimod, 2011 ³²	NICE
Europese richtlijn, 2005 ³³	EFNS
Britse richtlijnen, 2009 ³⁴	Association of British Neurologists (ABN)
FT rapport natalizumab, 2006	CVZ, 2006
FT rapport fingolimod, 2012	CVZ, 2012

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van natalizumab is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4a Gunstige effecten

Patiënten die falen op behandeling met interferon bèta en glatirameer; vergelijking met fingolimod.

Voor de vergelijking van natalizumab met fingolimod wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch rapport van **fingolimod, 2012**, waarin o.a. een vergelijking is gemaakt met natalizumab. Net als natalizumab bleek fingolimod niet specifiek bij de geregistreerde subindicaties te zijn onderzocht: er zijn geen RCT's in de 2^e lijn na falen van de eerstelijns medicaties interferon bèta en/of glatirameer. Wel waren in de fingolimod studies meer patiënten voorbehandeld met een ander MS middel: 41% van de patiënten in de Freedomstudie (waarvan 29% met interferon bèta, 11% met glatirameer, 1% met natalizumab en 11% met andere MS-medicatie) en 57% in de Transforms-studie (waarvan 47% met interferon bèta). Hoewel voor deze RCT's met fingolimod post-hoc subgroepen waren geformuleerd om de geregistreerde 2^e lijns indicaties te benaderen, wilde de CFH bij de beoordeling van fingolimod niet afgaan op deze subgroepenanalyses. Belangrijke bezwaren daarbij waren, o.a. dat deze subgroepen posthoc waren gedefinieerd en dat behandeling met interferon bèta of glatirameer in de 3 maanden voor de start van de studie een van de exclusie criteria was geweest. Geconcludeerd werd dat natalizumab een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van fingolimod.

Patiënten die falen op behandeling met interferon bèta of glatirameer Vergelijking van natalizumab met glatirameer of interferon bèta

Tabel 4. Gunstige effecten 2 jaar na overstap op natalizumab en op 1^e lijnspreparaten (met name, bij patiënten met RRMS die faalden op een eerstelijnsbehandeling met interferon bèta (of glatirameer).

	<i>Prosperini, 2011</i>		<i>p</i>	<i>RR (95% BI)</i>
	<i>ESC**:</i> IFNB/GA -> natalizumab (<i>n</i> = 106)	<i>Switch*:</i> IFNB -> IFNB, GA; GA -> IFNB <i>n</i> =6, (<i>n</i> = 161)		
<i>ARR op 1^e middel</i>	1,8	1,6	0,01	
<i>ARR 1 jaar na switch</i>	0,17	0,28	-	
<i>ARR 2 jaar na switch</i>	0,23	0,49	-	
<i>% zonder relapse 1 jaar na switch</i>	83%	72%	0,055	0,66 (0,43-1,01)
<i>% zonder relapse 2 jaar na switch</i>	77%	51%	<0,0001	0,46 (0,31-0,68)
<i>EDSS 1^e middel</i>	2,8	2,5	0,08	
<i>% zonder progressie^a 2 jr na switch</i>	83%	67%	0,0045	0,55 (0,35-0,85)
<i>% met contrast versterkte laesies 1^e middel</i>	72	60	0,005	
<i>% zonder MRI activiteit na 2 jaar</i>	59	36	0,0003	0,66 (0,41-0,76)
<i>% zonder ziekteactiviteit na 2 jaar</i>	51	21	<0,0001	0,66 (0,53-0,61)

Volgnr: 2013088338

Zaaknummer: 2011041892

IFNB= interferon bèta; GA= glatirameer; ARR= aantal exacerbaties op jaarbasis; RRMS= relapsing remitting multiple sclerose EDSS= Expanded Disability Status Scale

*Switch betreft in de meeste gevallen overstap naar een hoger gedoseerd interferon bèta preparaat:

bij 63% IFNB -> IFNB (= switch naar een hogere dosis interferon bèta),

bij 33% IFNB -> GA (= switch naar glatirameer), en

bij 4% GA -> IFNB: grijs gearceerd; **vetgedrukt**: patiënten die overstappen op natalizumab

** ESC=Escape naar 2e lijns natalizumab

^a aanhoudende ziekteprogressie is ≥ 1 EDSS bij een eerdere EDSS score $< 5,5$ of $\geq 0,5$ EDSS bij een eerdere EDSS score $\geq 5,5$.

Prosperini, 2011 is een postmarketing, prospectieve, Italiaanse, observationele studie bij 285 patiënten met RRMS die faalden op een eerstelijnsbehandeling (gedurende tenminste 1 jaar) met interferon bèta of glatirameer. RRMS was gedefinieerd volgens de McDonald criteria uit 2001. Falen op een eerstelijns medicatie was gedefinieerd als optreden van tenminste 2 exacerbaties of 1 exacerbatie met restverschijnselen (gemeten als een aanhoudende verslechtering met tenminste 1 EDSS punt). In de SWI(Switch)-groep werd geswitcht naar een ander, hoger gedoseerd interferon bèta preparaat of van interferon bèta naar glatirameer of omgekeerd: $> 60\%$ stapte over op een ander interferon bèta preparaat, een derde van interferon bèta naar GA en 4% (6 patiënten) andersom. In de ESC(Escape)-groep werd overgestapt op natalizumab. De keus voor 2^e lijnsbehandeling met natalizumab hing af van de beschikbaarheid van natalizumab en van de keuze van de patiënt op grond van de ingeschatte veiligheid gezien het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie. Patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 35 jaar; een ziekte duur van bijna 9 jaar; in het laatste jaar 1,7 exacerbaties/jaar; een gemiddelde EDSS score van 2,6. De gemiddelde eerstelijnsbehandelduur was 3,2 jaar, waarin 50% interferon bèta in lage dosis had gebruikt, 45% interferon bèta in hoge dosis en 5% glatirameer. Exclusies: eerder gebruik van immunosuppressiva of experimentele middelen, andere redenen voor falen als bv bijwerkingen.

Resultaten. Zie tabel 4. 8 patiënten in de ESC-arm en 10 in de SWI-arm staakten voortijdig het gebruik; deze patiënten zijn niet in de data-analyse meegenomen. Na 24 maanden was er een verschil in het voordeel van natalizumab. Een subgroep van 90 patiënten met een hoge ziekteactiviteit op baseline (gedefinieerd als ≥ 2 exacerbaties en ≥ 1 gekleurde laesie) had vergelijkbare uitkomsten.

Patiënten die falen op behandeling met glatirameer; vergelijking van natalizumab met interferon bèta (in grijs aangegeven in de tabel):

In de studie van Prosperini waren slechts 6 patiënten in de Switch-groep die faalde op glatirameer. Aan de uitkomsten van deze subgroep kan de WAR dus weinig waarde hechten.

Tabel 5. Gunstige effecten van overstap op 2^e lijns (o.a. natalizumab) en op andere 1^e lijnspreparaten, bij patiënten met RRMS die faalden op een 1e lijnsbehandeling met interferon bèta of glatirameer

Rio, 2012; alleen de arm met switch na falen van 1^e middel^a

	IFNB/ GA -> NAT (n=52)	IFNB -> IFNB (n=65)	IFNB->GA (n = 14)	GA -> IFNB, (n = 11)
% zonder relapse tijdens 1 ^e middel (95% BI)	0 %	13%	7 %	0 %
% zonder relapse tijdens 2 ^e middel (95% BI)	81%	61%	64 %	42%
ARR* vóór 1 ^e middel	1,3	1,1	1,2	1,1
ARR* op 1 ^e middel	0,9	0,9	1,1	0,8
ARR* op 2 ^e middel (^b)	0,04 (p<0,05)	0,27 (p<0,05)	0,25(p<0,05)	0,16 (p<0,05)

IFNB= interferon bèta; GA= glatirameer; NAT=natalizumab; ARR= aantal exacerbaties/relaps op jaarbasis; RRMS= relapsing remitting multiple sclerose.

^a de subarm met de switch DMD -> mitoxantron is niet opgenomen

^b p-waarde voor verschil tussen 1^e en 2^e behandelperiode

Definitie relaps: (verergering) neurologische symptomen die > 24 uur aanhouden zonder koorts en die vervolgens stabiliseren of verdwijnen.

Definitie therapiefalen: subjectief door de neuroloog vastgestelde hogere ARR en/of toename in ziekteprogressie gedurende de eerste behandelmaanden

Vetgedrukt: patiënten die overstappen op natalizumab

GA->IFNB: De kolom met patiënten die faalde op glatirameer is grijs gearceerd.

Rio, 2012 beschrijft een retrospectieve, observationele, Spaanse studie waarin 923 patiënten met RRMS zijn opgenomen, waarvan er 180 overschakelden op een andere therapie vanwege onvoldoende effectiviteit op met name interferon bèta en 75 om andere redenen. Van de 180 die overschakelden op een andere therapie vanwege onvoldoende effectiviteit switchten de meeste patiënten van een bepaald interferon bèta naar een ander interferon bèta (n=65). Slechts 14 patiënten switchten van interferon

bèta naar glatirameer en 11 van glatirameer naar interferonbèta; 90 patiënten gingen over op een tweedelijns therapie, namelijk 38 op mitoxantron en 52 op natalizumab.

Resultaten. Zie tabel 5. De conclusie van de onderzoekers is dat uit de studie naar voren komt dat het zinvol is om bij een slechte respons op de eerste behandeling van interferonbèta (of glatirameeracetaat) een overstap te maken naar een andere behandeling met interferon bèta, glatirameeracetaat of natalizumab. Voor alle armen blijkt tijdens behandeling met het 2^e middel de ARR statistisch significant lager dan met het 1^e middel. Het numerieke voordeel van natalizumab verdwijnt als naar de mediane waarden wordt gekeken. De auteurs gaan niet in op de vraag of het verschil met de mediane waarden aan uitschieters kan worden toegeschreven. De onderzoekers wijzen op de beperkingen van de studie, op de heterogeniteit van de populatie, op het ontbreken van een controle-arm en op de arbitraire definitie van therapiefalen. Falen van de behandeling is gedefinieerd als het subjectieve oordeel van de neuroloog gebaseerd op (een hogere frequentie van) exacerbaties en/of toename in ziekteprogressie.

Patiënten die falen op behandeling met glatirameer; vergelijking van natalizumab met interferon bèta (grijze kolom in tabel):

Bij deze groep patiënten blijkt ook dat tijdens behandeling met het 2^e middel de ARR statistisch significant lager was dan met glatirameer (1^e middel).

Tabel 6. Gunstige effecten van overstap op 2^e lijns (o.a. natalizumab) en op andere 1^e lijnspreparaten, bij patiënten met RRMS die faalden op een 1e lijnsbehandeling met interferon bèta of glatirameer, 2 jaar behandeling

Gajofatto, 2009; alleen de arm met switch na falen van 1^e middel

	IFNB, GA -> 2^e lijn (oa NAT) (n=54^a)	IFNB->GA (n = 12)	IFNB -> ander IFNB (n=71)	GA -> IFNB, IFNB (n = 18)
mediane ARR* vóór 1 ^e middel	0,50	0,50	0,50	0,90
mediane ARR* op 1 ^e middel	0,88	0,55	0,68	0,50
mediane ARR* op 2 ^e middel	0	0,25	0	0
% zonder relapse tijdens 1 ^e middel (95% BI)	44 (29-58)%	42 (15-66) %	41(29-52) %	12 (0-40) %
% zonder relapse tijdens 2 ^e middel (95% BI)	54 (29-74)%	53 (17-80) %	67 (53-79)%	87 (59-97)%
HR voor relapse tijdens 2 ^e middel vs 1 ^e middel (95% BI)	0,42 (0,19-0,91)	0,47 (0,14-1,59)	0,38 (0,23-0,62)	0,15 (0,39-0,55)

IFNB= interferon bèta; GA= glatirameer; NAT= natalizumab; ARR= aantal exacerbaties/relaps op jaarbasis; RRMS= relapsing remitting multiple sclerose

Definitie relaps: neurologische symptomen die 24 uur aanhouden zonder verhoogde lichaamstemperatuur of infectie en die optreden \geq 30 dagen na de vorige exacerbatie.

* ARR is bepaald over de laatste 2 jaar vóór de switch en de eerste 2 jaar na de switch als de behandelduur langer dan 2 jaar was.

^a 20 patiënten stapten over op 2^e lijns medicatie (o.a. natalizumab, mitoxantron, cyclofosfamide) en 34 voegden 2^e lijns medicatie (o.a. iv methylprednisolon, methotrexaat, mitoxantron, cyclofosfamide) toe.

Vetgedrukt: Patiënten die (o.a) natalizumab gebruiken

GA->IFNB: De kolom met patiënten die faalde op glatirameer is grijs gearceerd.

Gajofatto 2009 is een open prospectieve Amerikaanse studie waarin 2 switch armen, nl 1 vanwege falen op een eerste lijnsbehandeling met interferon bèta of glatirameer (n=155) en 1 arm met een switch vanwege andere redenen, o.a. bijwerkingen (n=163), is vergeleken met een non-switch arm (n=240). Hiervan is voor de vergelijking in dit rapport alleen de eerste switch arm relevant. Er is in deze switch arm een onderverdeling gemaakt in de volgende subgroepen: switch van de ene eerstelijns medicatie naar een andere eerstelijnsmedicatie (IFNB naar GA (n=12); GA naar IFNB (n=18); IFNB naar IFNB (n=71)), van eerstelijns medicatie naar tweedelijnsmedicatie (o.a. natalizumab, mitoxantron, cyclofosfamide) (n=20) en toevoegen van een 2^e lijnsmiddel (n=34). Bij gebrek aan consensus over een definitie van falen van de behandeling is in deze studie geen vast omschreven definitie gehanteerd, maar was de indruk van de neuroloog dat de medicatie niet werkte de belangrijkste reden voor de overstap. Redenen voor falen waren: relapse frequentie (40%), verergering van de EDSS (20%), aanhoudende activiteit op hersenMRI (12%) of een combinatie van deze factoren.

Resultaten. Zie tabel 6. De mediane ARR verbeterde na alle switches; de verbetering was het grootst voor de groep die switchte van glatirameer naar interferon bèta en van het ene interferon bèta preparaat naar een ander. In de switch-arm vanwege andere redenen dan falen van de 1^e behandeling was er geen verschil in ARR tussen de 1^e en de 2^e behandeling. De auteurs concluderen dat overstap op een ander

eerstelijnsmiddel wel effect heeft op de ziekte als het gaat om falen van de behandeling, maar niet als om andere redenen wordt overgestapt.

Patiënten die falen op behandeling met glatirameer (vergelijking van natalizumab met interferon bèta: grijze kolom in tabel):

Bij patiënten die switchte van glatirameer naar interferon bèta verbeterde de zowel de mediane ARR als het percentage zonder relapse (tabel 6).

Nederlands uitkomstenonderzoek met natalizumab (TOP-NL)

Tabel 7. TOP NL gegevens over behandeling met natalizumab in de 2^e lijn na eerdere behandeling met interferon bèta en/of glatirameer; afkappunt juni 2011^a

	<i>TOP NL totaal (n=220)</i>	<i>natalizumab na IFNB of GA (n=90)</i>	<i>natalizumab na IFNB (n=66)</i>	<i>natalizumab na IFNB & GA (n=56)</i>	<i>natalizumab na GA (n=24)</i>
ARR baseline**	1,66 (366/220)	1,60 0,16 (12/75)	1,59 0,14 (n=56)	1,75 0,42 (21/50)	1,63 0,20(n=20)
ARR 1 jaar	0,25 (47/187)	0,12 (4/33)	0,16 (n=25)	0,29 (9/31)	-
ARR 2 jaar	0,20 (20/98) (- 88%)	(- 92%)	(- 90%)	(- 83%)	
<u>Utiliteit (EQ-5D)</u>					
baseline(n=107)	0,72	0,74 (n=47)		0,68 (n=24)	
6 maanden (n=81)	0,77	0,63		0,78	
12 maanden (n=64)	0,73	0,75 (n=47)		0,73 (n=24)	
EDSS baseline*	3,9 (1,7)	3,6 (1,7)	3,6 (1,7)	4,1 (1,7)	3,8
EDSS na 1 jaar (n=187)	3,8 (1,8)	3,6 (1,7)	3,4 (1,7)	4,2 (1,9)	-
EDSS na 2 jaar (n=52)	3,6 (1,8)	3,6 (2,0)	-	3,3 (1,8)	

IFNB= interferon beta; GA= glatirameer ; EDSS: Expanded Disability Status Scale

* gemiddelde (standaarddeviatie)

** ARR is aantal exacerbaties per jaar (aantal exacerbaties/aantal patiënten)

^a In TOP NL waren december 2012 268 patiënten geïncludeerd; omdat niet voor alle in tabel 7 weergegeven subgroepen op dit latere afkappunt gegevens door de fabrikant zijn overlegd, zijn hier de door de fabrikant wel overlegde gegevens van een eerder afkappunt vermeld.

GA->INFB: De kolom met patiënten die faalde op glatirameer is grijs gearceerd.

vetgedrukt: patiënten die overstappen op natalizumab

TOPglobal is een multinationale, prospectieve observationele studie met een follow-up van 10 jaar, gestart in 2007, waarin 6000 patiënten zullen worden geïncludeerd om gedurende 10 jaar te vervolgen. *Doel*: vaststellen van veiligheid en impact op ziekte-activiteit en ziekteprogressie tijdens behandeling met natalizumab. In TOPglobal waren, per december, 2012 4821 patiënten geïncludeerd (volgens dossier fabrikant): overwegend Europese patiënten. De gemiddelde leeftijd is 37 jaar en 72% is vrouw. De patiënten hebben gemiddeld 7,3 jaar MS. De EDSS score is 3,5. Van de patiënten heeft 9% niet eerder een middel voor de behandeling van MS gebruikt, 49% alleen interferon beta, 9% alleen glatirameer. 18% van de patiënten heeft zowel IFN-βeta als glatirameer gebruikt.

Van de Nederlandse arm **TOP NL** van het uitkomstenonderzoek zijn geen gepubliceerde resultaten beschikbaar. In juni 2011 waren 220 patiënten geïncludeerd, de resultaten staan in tabel 7. Op een later afkappunt (december 2012) waren 268 patiënten geïncludeerd van de naar schatting 1.000-1.500 patiënten, die in Nederland met natalizumab worden behandeld. De gemiddelde leeftijd op baseline was 41 jaar, 76% was vrouw; de mediane ziekteduur bedroeg 7 jaar; bij inclusie was de EDSS score 4,0. 10% van de patiënten gebruikten natalizumab zonder eerder een andere behandeling voor MS te hebben gehad.

Resultaten: Na 2 jaar behandeling met natalizumab is in TOPNL het gemiddeld aantal exacerbaties/jaar veel lager dan de uitgangswaarde: een afname van 88% in de gehele populatie. Op het afkappunt van juni 2011 bedroeg de afname 92% bij patiënten die interferon bèta of glatirameer hadden gebruikt en 83% bij de patiënten die zowel interferon bèta hadden gebruikt als *patiënten die falen op behandeling met glatirameer*.

Voor het afkappunt december 2012 zijn hierover geen gegevens overlegd.

Met uitzondering van de *patiënten die eerder alleen glatirameer* hebben gebruikt (kleine groep) wordt in zowel de totale NL populatie als de verschillende subpopulaties enige verbetering op de gemiddelde EDSS geobserveerd. De gemiddelde EDSS verandering is echter geen geschikte uitkomstmaat, zie paragraaf

3a. De waarde van deze cijfers is beperkt, omdat het om een klein, open cohort onderzoek gaat en van minder dan de helft van de patiënten de vervolggegevens na 2 jaar beschikbaar zijn. De resultaten van TOPNL van juni 2011 komen in grote lijnen overeen met die van TOP Global. In TOP Global was na 1 jaar behandeling met natalizumab het gemiddeld aantal exacerbaties/jaar afgenomen van 1,98 (1,98-2,02) naar 0,28 (0,26-0,30); een relatieve afname met 86%.

Andere observationele studies met natalizumab.

Er zijn veel observationele studies met natalizumab in Europa uitgevoerd, waarbij natalizumab werd ingezet in de 2^e lijn. Van deze Europese cohorten zijn alleen de gepubliceerde studies weergegeven in tabel 8 met een minimale vervolgduur van 12 maanden en waarbij de patiëntenaantallen meer dan 100 zijn. De populaties van deze Europese vervolgstudies verschillen in uitgangswaarden van EDSS en ARR, in voorbehandeling en in wat men verstaat onder hoge ziekteactiviteit. In de meeste studies is aangegeven dat het een populatie betreft volgens de geregistreerde indicatie, soms zonder nadere specificaties.

De Zweedse studie Holmen, 2011³⁵ (niet in tabel 8) bevat >95% van de patiënten die in Zweden vanaf 2006 zijn behandeld met natalizumab: 1152 patiënten, waarvan 901 met RRMS; 392 patiënten zijn meer dan 24 maanden behandeld.

In de publicatie van Holmen, 2011 zijn geen gegevens over (effect op) exacerbaties en MRI gegeven, maar alleen effect op de ziekteprogressie (EDSS). Na resp. 1 en 2 jaar was er bij resp. 89% en 84% van de patiënten met RRMS in het Zweedse cohort geen verslechtering in EDSS. Dat kwam in deze studie overeen met een reductie van de gemiddelde EDSS na 1 jaar met 13% en na 2 jaar met 11%. Een vergelijkbaar effect op de gemiddelde EDSS werd gemeld in de andere Europese cohorten (Duitsland, Frankrijk).

Tabel 8. Gunstige effecten van natalizumab in observationele studies met patiëntenaantal groter dan 100.

	Frankrijk, Outteryck, 2010	Italië, Sangalli 2011
N begin studie	384	285
% man	28	31
ziekteduur (jr)*	7 (0–35)	9,6
duur follow-up	12 mnd	24 mnd
N eind studie	127	45
ARR baseline	2,2 ± 1,2	2,1 ± 1
ARR eind studie	0,6 ± 0,8	0,26^a
Geen relapse	60%	78%
EDSS baseline	3,5 ± 1,7	3,4 ± 1,6
EDSS eind studie	3,0 ± 1,7	
Geen klinische ziekte-activiteit		63%
Stoppen behandeling	9%	-

N=aantal patiënten. – geen gegevens

AAR= aantal exacerbaties op jaarbasis

* mediaan

^a ARR gedurende het 1^e behandelaar

Vetgedrukt: patiënten die overstappen op natalizumab

De cohortstudies in tabel 8 laten zien dat het aantal exacerbaties/jaar (ARR) na overstap op natalizumab op de korte termijn (1 jaar) significant afneemt. In het jaar tijdens de behandeling was de ARR significant gedaald naar 0,3 tot 0,6 (een daling van 73% tot 86%). Dit komt overeen met de daling met 88% in TOP NL (op afkappunt juni 2011).

Daarmee is het effect op het aantal exacerbaties per jaar vergelijkbaar met dat in de RCT met natalizumab: in de AFFIRM studie was er na 2 jaar in de natalizumab arm een afname met 84% (1,53 naar 0,24 exacerbaties/jaar).

Observationele studies met glatirameer na falen op een eerste behandeling.

Tabel 9. Gunstige effecten van glatirameer in observationele studies in een populatie die eerder is behandeld met interferon bèta

	Caon, 2006	Zwibel, 2006 ^f
--	------------	---------------------------

N begin studie	62*	247
% man	37	60
ziekteduur (jr) ^a	5,7	8,5
duur follow-up	3jr	3,5 jaar ^e
N eind studie	62	130
ARR baseline ^d	1,3 ± 0,3	3,1 ± 2,2
ARR eind studie ^a	0,5 ± 0,4	0,4 ± 0,8
	-60%	-85%
Geen relapse	60%	68%
EDSS ^a vóór GA	3,6 ± 0,7	3,8 ± 1,6
Na 12 maanden		+0,2 ± 1,4
Na 18 maanden		+0,1 ± 1,2
eind studie	3,0 ± 0,6	+0,2 ± 1,3
EDSS: Verbetering ^b		5,3%
Stoppen behandeling	0%	43%

IFNB= interferon bèta GA= glatirameer N=aantal patiënten. - geen gegevens

AAR= aantal exacerbaties op jaarbasis

* alleen de patiënten die switchten van IFNB naar GA vanwege onvoldoende werking van IFNB;

** 5% missing EDSS observaties

^a mediaan

^b met tenminste 1 EDSS punt gedurende 6 maanden

^d bij switchen of voordat behandeling met GA start, gemeten over de periode dat met IFNB werd behandeld of gedurende 2 jaar voor de switch.

^e De gemiddelde behandelduur met glatirameer was 14,8 mnd.

^f het betreft patiënten die eerder interferon bèta hebben gehad; slechts bij een derde gaat het om patiënten met onvoldoende effectiviteit op interferon bèta.

In observationele studies zijn er van glatirameer bij de populatie met een hoge ziekte-activiteit ondanks behandeling met een interferon bèta aanwijzingen voor een gunstig effect op voorkómen van exacerbaties. Gegevens over het effect van glatirameer op MRI-laesies ontbreken en gegevens over een stabiliserend effect op de ziekteprogressie (EDSS) beperken zich tot 1 studie. Over de effecten van interferon bèta bij patiënten die eerder al met glatirameer waren behandeld zijn nog minder observationele gegevens beschikbaar. In de studie van Gajofatto lijkt dit wel een effectieve overstap.

Discussie.

Er zijn geen (nieuwe) RCT's waarin natalizumab in de 2^e lijn is onderzocht na falen van de eerste lijns medicaties interferon bèta en/of glatirameer. In de registratiestudies (AFFIRM en SENTINEL) is natalizumab als 1^e lijns medicatie onderzocht. In de SENTINEL studie werd natalizumab toegevoegd aan interferon bèta, terwijl natalizumab expliciet is geregistreerd als monotherapie. Voor gegevens over de werkzaamheid van natalizumab in de 2^{de} lijn moet CVZ zich daarom noodgedwongen baseren op observationeel onderzoek. In geen van de observationele studies is een randomisatie geweest. Uit de 3 observationele studies (**Prosperini, 2011**; **Rio, 2012** en **Gajofatto, 2009**) met een directe vergelijking tussen 1^e lijns en 2^e lijns medicatie na falen van interferon bèta en/of glatirameer komt naar voren dat het zinvol is om bij een slechte respons op de 1^e lijnsbehandeling over te stappen naar een 2^e lijnsbehandeling, waaronder natalizumab. De verschillende uitkomstmaten verbeterden na alle switches. Echter, omdat er alleen observationele studies beschikbaar zijn, kunnen alleen globale conclusies getrokken worden uit deze gegevens.

Beperkingen van de observationele studies. Het is in geen van de 3 studies duidelijk of het wel gaat om patiënten met een hoge ziekte activiteit (als gedefinieerd in de geregistreerde indicatie). Alleen de observationele studie van **Prosperini, 2011** voldoet aan 1 van de voorwaarden van tenminste 1 exacerbatie in het laatste jaar. Gegevens over de andere voorwaarden, nl het aantal T2 laesies op het hersen MRI of de vergelijking met het aantal exacerbaties in het jaar daarvoor ontbreken. **Prosperini, 2011** heeft de volgende manco's:

- De keus voor 2^e lijns behandeling met natalizumab hing af van de beschikbaarheid van natalizumab en van de keuze van de patiënt hoe deze de veiligheid inschatte gezien het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie.
- De patiënten in de beide armen verschillen: de ESC arm bevatten meer patiënten die op een hoge dosis interferon bèta hadden gefaald (78% vs 22%). Ook hadden patiënten in de ESC arm statistisch significant meer exacerbaties in het afgelopen jaar (1,8 vs. 1,6), een hoger EDSS score (2,8 vs. 2,5), en een langere eerstelijnsbehandelduur (3,8 vs 2,9 jaren).
- de SWI-groep, die switcht op een andere eerste lijns behandeling, betreft voor het overgrote deel (63%) verhoging van de dosering interferon bèta (met name naar Rebif 44 microg). 33% switcht van interferon bèta naar glatirameer en 4 % van glatirameer naar interferon bèta. In de meeste studies waarin is overgestapt naar een ander (hoger gedoseerd) interferon bèta preparaat zag men geen tot weinig effect op de ARR.

De opsplitsing in switchgroepen is wel gemaakt in de studie van **Gajofatto, 2009**. Een probleem in deze studie is dat de 2^e lijns arm niet verder is opgesplitst, en monotherapie met natalizumab maar één van vele mogelijkheden was. Hierdoor is in deze studie niet duidelijk welk effect aan natalizumab kan worden toegeschreven. Andere nadelen van deze studie zijn populatieverschillen, en het geringe aantal patiënten per arm.

Deze direct vergelijkende studies geven daarom beperkte informatie of bij een hoge ziekte activiteit ondanks behandeling met interferon bèta inzet van natalizumab effectiever is dan van glatirameer.

In de **observationale studies** betrof het patiënten met een hoge ziekte activiteit (gedefinieerd als in de geregistreerde indicatie).

De effecten gevonden met natalizumab in de niet gepubliceerde **TOPstudie** en de gepubliceerde observationale cohort studies van enkele Europese landen komen in grote lijnen overeen met de resultaten uit de RCT's met natalizumab: een grote afname in het aantal exacerbaties/jaar en tenminste een stabilisering van de ziekteprogressie. De afname in het aantal exacerbaties/jaar kwamen in de Europese cohortstudies en in de TOP global studie (na 1 jaar 86%) overeen. Dit is vergelijkbaar met dat in de AFFIRM resultaten, waar er na 2 jaar in de natalizumab arm een afname met 84% was vs. een afname met 51% in de placebo-arm.

Natalizumab na onvoldoende effect van interferon bèta en glatirameer.

De bij de 1^e beoordeling geconcludeerde verwachte meerwaarde bij patiënten die niet hebben gereageerd op interferon bèta **en** glatirameer is alleen met beperkte klinische onderzoeksgegevens bevestigd. Slechts 25% van de Nederlandse patiënten in het uitkomstenonderzoek met natalizumab (TOP NL), was eerder met zowel interferon bèta als glatirameer behandeld; zie tabel 7. De populatie die niet heeft gereageerd op interferon bèta **en** glatirameer had een iets hogere uitgangswaarde op aantal exacerbaties/jaar en EDSS score vergeleken met de populatie die niet heeft gereageerd op interferon bèta **of** glatirameer. Het effect van natalizumab was in deze populatie iets geringer op voorkómen van exacerbaties: resp 83% vs 92%, maar was wel vergelijkbaar met de afname in de natalizumab arm in de AFFIRM studie, nl 84% ten opzichte van de uitgangswaarde.

Natalizumab na onvoldoende effect van interferon bèta of glatirameer.

In het Nederlandse uitkomstenonderzoek met natalizumab (TOP NL) en in de observationale onderzoeken bleek –als daar gegevens over werden gegeven– dat natalizumab in de meeste gevallen was ingezet na een voorbehandeling met alleen een interferon bèta preparaat.

Natalizumab heeft in al de observationale studies op de korte termijn (1 jaar) gunstige effecten op het voorkómen van exacerbaties en MRI-laesies; ook zijn er aanwijzingen voor een gunstig effect op de ziekteprogressie in de vorm van stabilisatie tot lichte verbetering van de EDSS.

In observationale studies zijn er ook van glatirameer bij de populatie met een hoge ziekte-activiteit ondanks behandeling met een interferon bèta aanwijzingen voor een gunstig effect op voorkómen van exacerbaties en in mindere mate op de ziekteprogressie (EDSS). Voor interferon bèta zijn deze aanwijzingen er in beperktere mate bij patiënten met hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met glatirameer.

Een indirecte vergelijking van observationale onderzoeken bij patiënten die eerder met alleen interferon bèta **of** glatirameer waren behandeld, is slechts op hoofdlijnen mogelijk. Het gaat soms niet om vergelijkbare patiënten, of uit de patiëntgegevens is niet helemaal duidelijk of het wel om vergelijkbare patiënten gaat. MRI data ontbreken vaak om te bevestigen dat het om patiënten met een hoge ziekteactiviteit gaat volgens de definitie van de natalizumab indicatie: in voorafgaande jaar ≥ 1 relapse en op craniaal MRI ≥ 9 T2 of ≥ 1 Gd laesie.

Observationale onderzoeken

Tussen t=0 en t=4 zijn veel nieuwe resultaten gepubliceerd van vooral niet-vergelijkende observationale onderzoeken. Ook zijn gegevens beschikbaar gekomen van Nederlands uitkomstenonderzoek. Deze nieuwe gegevens betreffen alleen observationale, niet gerandomiseerde onderzoeken, waarvan de resultaten geringe bewijskracht hebben en minder geschikt zijn voor een (indirecte) vergelijking. Echter voor de behandeling van RRMS in de 2^e lijn zijn voor zowel natalizumab als de vergeleken behandelingen alleen observationale studies beschikbaar. De registratiestudies voor de behandeling van RRMS zijn allen in de 1e lijn uitgevoerd. Voor een vergelijking van natalizumab in de 2^e lijn (de geregistreerde indicatie) kunnen daarom alleen globale conclusies getrokken worden.

Conclusie. De beperkte gegevens over patiënten die zijn voorbehandeld met interferon bèta **en** glatirameer bevestigen op de korte termijn (1 jaar) de gunstige uitkomsten van natalizumab uit de eerstelijns RCT (AFFIRM) op het voorkómen van exacerbaties.

Zowel in Nederlands uitkomstenonderzoek als in Europese observationale studies blijkt dat natalizumab in de meeste gevallen is ingezet na een voorbehandeling met interferon bèta **of** glatirameer. Deze en andere observationale onderzoeken maken aannemelijk dat zowel inzet van natalizumab als van glatirameer van nut kan zijn voor patiënten met een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op

interferon bèta. Voor interferon bèta zijn deze aanwijzingen er in beperktere mate bij patiënten met hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met glatirameer. Over relatieve verschillen in werkzaamheid kunnen uit deze observationele studies geen conclusies worden getrokken

4b Ongunstige effecten

Tabel 10. Bijwerkingen van natalizumab, interferon bèta, glatirameer en fingolimod

	<i>natalizumab</i>	<i>interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>	<i>fingolimod</i>
meest frequent	Infusiegerelateerde bijwerkingen (tijdens of < 1 uur na infusie) bij 23% (t.o.v. 19% bij placebo). Vaak (1-10%): urineweginfectie, nasofaryngitis, hoofdpijn, duizeligheid, braken, misselijkheid, artralgie, rigor, pyrexie, vermoeidheid, overgevoeligheidsreacties (huiduitslag, urticaria).	Zeer vaak (> 10%): leukopenie, lymfopenie, anemie, neutropenie, trombocytopenie, voorbijgaand griepachtig beeld met algehele malaise (bij 70% binnen 6 mnd.), reacties of ontsteking op de injectieplaats (bij 30%), hoofdpijn, asymptomatische transaminase verhoging.	Zeer vaak (> 10%): reacties op de injectieplaats; post-injectie reactie met: vasodilatatie, pijn op de borst, dyspneu, palpities of tachycardie. Misselijkheid, angst, depressie, hoofdpijn, griep, infectie, rugpijn, artralgie, asthenie.	Zeer vaak (> 10%): griep, hoesten, diarree, rugpijn, verhoogde ALTconcentratie. Vaak (1-10%): herpesvirusinfectie, bronchitis, sinusitis, gastro-enteritis, tinea-infectie, lymfopenie, leukopenie, depressie, duizeligheid, paresthesie, migraine, wazig zien, oogpijn, bradycardie, atrioventriculaire blok, hypertensie, eczeem, alopecia, pruritus, asthenie, verhoogde GGTconcentratie, verhoogde leverenzymen, abnormale leverfunctietest, verhoogde triglyceriden, afname lichaamsgewicht.
ernstig	Bij < 1%: anafylactische reacties. Verder: Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) (met fataal verloop), ernstige gevallen van herpesencefalitis.	Ernstige depressie en/of zelfmoordneiging. Verder is gemeld: ernstige leverbeschadiging, ernstige huidreacties	Zelden (< 0,01-0,1%): anafylactische reacties.	verlaging van de hartslag, infecties (fatale herpesinfecties), macula-oedeem, ademnood en leverproblemen. Lymfomen; posterieur leukencefalopathiesyndroom (PRES), acute gedissemineerde encefalomyelitisachtige symptomen (ADEM).

Evidentie.

Natalizumab. De belangrijkste ernstige bijwerking is progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), een ernstige demyeliniserende ziekte. Het is een opportunistische herseninfectie die veroorzaakt wordt door re-activatie van het John Cunningham (JC) virus, een humaan polyoma virus. Wereldwijd was eind februari 2012 de diagnose PML bij 212 patiënten die natalizumab gebruiken bevestigd. Het geschatte risico bedroeg op dat moment 2,1 per 1000³⁶. Het risico van PML door reactivatie van het JC virus bij gebruik van natalizumab is sterk afhankelijk van de volgende risicofactoren en de combinatie daarvan:

- de gebruiksduur. Na een gebruiksduur van 2 jaar of meer is de kans op PML verhoogd.
- eerdere behandeling met chemotherapie/immunosuppressiva.
- antilichamen tegen het JC virus in het bloed, die er op wijzen dat de patiënt is geïnfecteerd met het virus.

De kans op PML is bij patiënten die negatief zijn voor JCV-antilichamen: 0,09 op 1000 patiënten. De kans op PML na een gebruiksduur van 2 jaar of meer in de populatie voorbehandeld met chemotherapie en die JC virus antilichaam positief is: 11 op 1000 (95% BI: 8,3-14,5). Aan de ene kant zijn er diverse ontwikkelingen om een betere schatting van het risico op PML mogelijk te maken. Mogelijk door gebruik van anti-JCV antilichaam indexwaarden³⁷, hoewel het volgens de auteurs³⁷ nog te vroeg is om hieruit conclusies te trekken. Ook de ontdekking van een nieuwe biomarker voor PML³⁸ biedt op termijn perspectieven voor een mogelijk nieuwe test. Aan de andere kant is er ook melding³⁹ gemaakt van de waarneming dat de test niet voldoende is om het PML risico in kaart te brengen: een derde van de patiënten met een negatieve test op antilichamen tegen JC virus, bleken toch een actief JC virus in het bloed te hebben; dit is meer dan de eerder opgegeven fout-negatief score van de test.

In Nederland zijn relatief veel gevallen van PML gemeld en gaat men uit van een hoger risico. Om het risico op PML in te schatten wordt aangeraden vóór starten met natalizumab te testen op JC virus antilichamen⁴⁰. Men schat dat 50-60% van de bevolking JC virus seropositief is. De EMA meent dat bij een behandelduur < 2 jaar de 'benefit-risk' balans ook bij JC virus seropositieve patiënten positief is.

Vanaf een behandelduur van 2 jaar wordt de marge van het positieve effect kleiner ten opzichte van de risico's.

Andere bijwerkingen/problemen die in de literatuur worden gemeld na staken van natalizumab:

1. reactivering van MS en een toename van exacerbaties^{41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50}. Dit wordt door sommigen een rebound effect genoemd, hoewel anderen menen dat er onvoldoende bewijs is om te spreken van een rebound fenomeen⁵¹.
2. 'immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS)^{52, 53}. IRIS is een verergering van neurologische tekorten tijdens herstel van het immuunsysteem na staken van natalizumab. (meestal vanwege PML).

Lareb ontving drie meldingen van cervicale dysplasie in samenhang met het gebruik van natalizumab. Cervicale dysplasie is de term voor abnormale cellen op de baarmoederhals, veroorzaakt door het HPV-virus⁵⁴.

In de Europese observatieve studies wordt natalizumab goed verdragen. In de grootste, de Zweedse vervolgstudie staaakte 13% het gebruik van natalizumab; dit gebeurde bij 27,5% vanwege een zwangerschapswens, 17% vanwege bijwerkingen, 16% vanwege onvoldoende effect, 15% vanwege ontstaan van antilichamen tegen natalizumab, 1 % vanwege stabiele ziekte, 6% door overgang naar SPMS 2% door PML en 13% door overige redenen. Bij 3% traden ernstige bijwerkingen op (PML, infecties) en bij 7,4% niet-ernstige bijwerkingen.

Optreden van antilichamen gaat gepaard met meer kans op verlies van werking en meer kans op bijwerkingen (allergische reacties). Herhaald gemeten neutraliserende antilichamen ontstonden bij 6% in de AFFIRM studie tijdens natalizumabgebruik; in de Zweedse en Franse observatieve studies bij 1-2%.

De bijwerkingen van interferon bèta en glatirameer blijken in de praktijk mild te zijn en goed te worden verdragen. Depressies zijn een enkele keer voorgekomen, in één geval leidend tot een suïcidepoging. In onderzoeken met interferon bèta staaakte ong. 3-12% het gebruik vanwege bijwerkingen. Ongeveer 1 op de 4 patiënten ontwikkelen antilichamen op interferon bèta 1b en s.c. interferon bèta 1a en 1 op de 20 op i.m. interferon bèta 1a, waardoor de behandeling binnen 2 jaar minder werkzaam zal zijn.

Fingolimod heeft een heterogeen veiligheidsprofiel: bijwerkingen op cardiale, oculaire, immuun-, hepatische en pulmonaire systemen, en verder risico's op infecties, trombo-embolische gebeurtenissen, huidkanker en andere maligniteiten. Voor de geregistreerde indicatie bij subgroepen met RRMS met een hoge ziekte-activiteit ontbreekt een specifiek overzicht van de ongewenste effecten. Ook zijn er nog geen gegevens over de bijwerkingen op de lange termijn of over zeldzame bijwerkingen die pas bij grootschaliger gebruik naar voren kunnen komen. Recent is door de FDA melding⁵⁵ gedaan van PML bij een patiënt die niet eerder natalizumab had gebruikt.

Discussie.

Vergeleken met de eerste beoordeling is nu voor natalizumab een betere risico inschatting te maken van het risico op PML. Dit geldt zowel voor de hoogte van het risico als de aanwijzing van de risicofactoren. Hoewel dit niet uit de recente CBO-richtlijn naar voren komt, is volgens Nederlandse neurologen (bron: een niet gepubliceerd rapport van de Landelijke Werkgroep MS van de NVVN, februari 2013) het risico op PML na langer dan 2 jaar gebruik van natalizumab bij patiënten die positief zijn voor JCV-antilichaam zo hoog (14 PML patiënten op de 700-910 geschatte JCV+ natalizumab gebruikers) dat voortzetten van gebruik niet meer verantwoord is. Voor deze patiënten zou het risico in Nederland inmiddels 1:50 bedragen. Doordat staken van natalizumab bij deze patiënten een rebound van MS (exacerbatie) kan veroorzaken en naar verluidt ook het levensgevaarlijke immuun reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) kan oproepen, met soms letale gevolgen, acht men het nodig om na staken van natalizumab over te stappen op een ander (tweedelijns) middel, ook bij niet-actieve multiple sclerose. Aan de andere kant blijkt uit een recente publicatie dat JCVirus seropositiviteit bij slechts 3% van de voor JCVirus positieve patiënten in het VUMC reden was de behandeling met natalizumab te staken vanwege het mogelijke risico op het ontwikkelen van PML⁵⁶. In het VUMC worden 141 patiënten met natalizumab behandeld, waarvan 52% (75 patiënten) positief zijn getest op JCVirus.

Bij de beoordeling van fingolimod (FT rapport 2012) sloot de CFH zich aan bij de opvatting van de EMA dat het verschil in aard en ernst van het risicoprofiel tussen fingolimod en natalizumab geen handvatten gaf om een onderscheid tussen beide middelen te maken. Mede op grond van het geschatte risico op PML en verdere risicostratificatie kan in de toekomst mogelijk wel een onderscheid wordt gemaakt.

Conclusie. Het risico van ernstige bijwerkingen lijkt bij fingolimod en natalizumab groter dan bij interferon bèta of glatirameer. Vanwege het veiligheidsprofiel heeft de EMA natalizumab en fingolimod niet geregistreerd voor de brede populatie, waar het in de RCT's is onderzocht, maar is de indicatie ingeperkt tot 2 subgroepen met een hoge ziekte-activiteit met RRMS. Voor deze subgroepen ontbreekt vanuit RCT's een specifiek overzicht van de ongewenste effecten. Uit het vervolgonderzoek blijkt dat natalizumab op de korte termijn goed wordt verdragen. Het risico op PML door reactivering van het

JCVirus blijkt cumulatief verhoogd bij een gebruiksduur langer dan 2 jaar, eerder gebruik van immunosuppressiva en vooral door aanwezigheid van JCV-antilichamen. Hoewel dit risico met risicofratificatie op basis van o.a. JCViruspositiviteit en veel controle kan worden geminimaliseerd, is er over de test toch ook nog enige onduidelijkheid. Bij stoppen met natalizumab zijn meldingen gedaan van rebound exacerbaties; met name in Nederland is dit gemeld.

4c1 Ervaring

Tabel 11. Ervaring met natalizumab en vergeleken behandelingen*

	<i>natalizumab</i>	<i>interferon bèta</i>	<i>glatirameer</i>	<i> fingolimod</i>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)				x
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren	x			
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		x	x	

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met natalizumab is ruimer dan met fingolimod, maar geringer dan van interferon bèta en glatirameer.

3c2 Toepasbaarheid

Alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid zijn vermeld.

Natalizumab en fingolimod zijn slechts beperkt geregistreerd, nl. voor 2 subgroepen van relapsing remitting multiple sclerose -patiënten. Interferon bèta en glatirameer zijn breder toepasbaar. Behalve bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose met in de voorafgaande twee jaren twee of meer invaliderende exacerbaties is interferon bèta 1b ook toepasbaar bij secundair progressieve multiple sclerose; glatirameer ook na het doormaken van een eerste klinische episode bij een groot risico van ontwikkeling van klinisch definitieve multiple sclerose, en interferon 1a en 1b ook bij een enkele periode van demyelinisatie met daarbij een actief ontstekingsproces, wanneer deze ernstig genoeg is om behandeling met intraveneuze corticosteroïden te rechtvaardigen, en er een verhoogd risico op de ontwikkeling van klinisch definitieve multiple sclerose bestaat.

Contra-indicaties:

Natalizumab: Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). Een verhoogd risico op opportunistische infecties, zoals bij immunogecompromitteerde patiënten. Maligne aandoeningen anders dan basaalcelcarcinoom.

Fingolimod: Bekend immunodeficiëntiesyndroom. Een verhoogd risico op opportunistische infecties, zoals bij immunogecompromitteerde patiënten. Ernstige actieve infecties, actieve chronische infecties (hepatitis, tuberculose). Maligne aandoeningen anders dan basaalcelcarcinoom. Ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C). Ook wordt gebruik afgeraden bij aangeboren of verworven lang-QT-intervalsyndroom.

Interferon bèta: ernstige depressieve stoornissen en/of zelfmoordgedachten, epilepsie die onvoldoende reageert op behandeling of gedecompenseerde leverziekten.

Specifieke groepen:

Ouderen en Kinderen: Natalizumab: Niet gebruiken bij patiënten van 65 jaar en ouder vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. Niet gebruiken bij kinderen < 18 jaar. Idem bij de andere middelen; alleen geldt voor interferon bèta en glatirameer dat ze pas < 12 jaar worden afgeraden .

Zwangerschap: Natalizumab en geen van de andere middelen bij RRMS wordt aangeraden tijdens de zwangerschap.

Overig Natalizumab: Regelmatige controle op aanwijzingen voor PML (incl. psychiatrische en cognitieve symptomen) is aangewezen. Het risico op PML beperkt de toepasbaarheid van natalizumab. Bij exacerbaties of infusiegerelateerde bijwerkingen controleren op de aanwezigheid van antilichamen.

Fingolimod: Veel controles vanwege zorgen over het heterogene veiligheidsprofiel.: o.a. ECG-monitoring; bloeddruk en de pols controleren; testen op varicella-zostervirus-antilichamen; oogheelkundig onderzoek; compleet bloedbeeld (CBC); levertransaminasen controleren. Bij risicopatiënten is vóór het starten van een behandeling advies van een cardioloog nodig en wordt in het begin van een eventuele

behandeling zorgvuldige observatie aanbevolen vanwege mogelijke ernstige ritmestoornissen. Toediening vermijden bij patiënten met relevante risicofactoren, bijvoorbeeld, hypokaliëmie, aangeboren QT-verlenging, congestief hartfalen, verschijnselen van infectie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met ernstige respiratoire aandoeningen, pulmonale fibrose en COPD.

Conclusie. De toepasbaarheid van natalizumab en fingolimod is beperkter dan van interferon bèta en glatirameer.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 12. Gebruiksgemak van natalizumab en vergeleken behandelingen

	<i>fingolimod</i>	<i>natalizumab</i>	<i>Interferon bèta</i>	<i>Glatirameer</i>
Toedieningswijze	oraal	i.v. infusie	subcutaan of i.m.; zelfinjectie is mogelijk	subcutaan; zelfinjectie is mogelijk
Toedieningsfrequentie	1X/dag	1X/ maand gedurende 1 uur (poliklinisch)	Interferon beta-1b: s.c. om de 2 dagen. Interferon beta-1a: s.c. 3X/week (Rebif®) of i.m. 1X/ week (Avonex®)	1X/dag
controles	compleet bloedbeeld (CBC) vooraf en periodiek tijdens de behandeling. Vooraf testen op VZV-antilichamen. Na 3-4 maanden behandeling en bij visusstoornissen een oogheelkundig onderzoek; bij risicopatiënten periodiek. Vooraf aan behandeling recente (van de laatste 6 maanden) transaminase- en bilirubinewaarden. in maand 1, 3, 6, 9 en 12 en daarna periodiek tijdens behandeling levertransaminasen. Tijdens behandeling periodiek de bloeddruk.	controle op aanwijzingen voor progressieve multifocale leuko-encefalopathie (incl. psychiatrische en cognitieve symptomen). Na staken controleren op 'Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome' (IRIS), dat bij bijna alle PML-patiënten binnen dagen tot weken na stoppen van natalizumab optreedt (gaat gepaard met ernstige en mogelijk fatale complicaties).	controle van leukocyten, trombocyten en leverfuncties vóór en tijdens de behandeling	

Conclusie. Natalizumab heeft het voordeel dat het maar 1x/maand wordt toegediend; een nadeel is dat dit niet kan via zelfinjectie door de patiënt. Fingolimod heeft het voordeel dat het de enige orale MS medicatie is; het heeft als nadeel dat er veel controles (bloedbeeld, op transaminasen, bloeddruk, oogheelkundig) nodig zijn.

4d Eindconclusie therapeutische waarde

Zowel in Nederlands uitkomstenonderzoek als in Europese observationele studies blijkt dat natalizumab in de meeste gevallen is ingezet na een voorbehandeling met interferon bèta of glatirameer. Hierover zijn tussen t=0 en t=4 veel resultaten gepubliceerd. Het gaat om observationele, niet-gerandomiseerde onderzoeken, waarvan de resultaten weinig bewijskracht hebben en minder geschikt zijn voor een (indirecte) vergelijking. De wetenschappelijke onderbouwing voor de therapeutische waarde van natalizumab als tweedelijnsmiddel is daarmee laag, omdat het product alleen als eerstelijns therapie is onderzocht in een RCT. Wel acht de WAR het verdedigbaar om te stellen dat zowel inzet van natalizumab als van glatirameer van nut kan zijn voor patiënten met een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op interferon bèta. Uit de 3 observationele studies (Prosperini, 2011; Rio, 2012 en Gajofatto, 2009) met een directe vergelijking tussen 1e lijns en 2e lijns medicatie na falen van interferon bèta en/of glatirameer komt naar voren dat het zinvol is om bij een slechte respons op de 1e lijnsbehandeling over te stappen naar een 2e lijnsbehandeling, waaronder natalizumab. De verschillende uitkomstmaten verbeterden na alle switches. Echter omdat er alleen observationele studies beschikbaar zijn, kunnen alleen globale conclusies getrokken worden uit deze gegevens.

Wat betreft veiligheid blijft ook bij herbeoordeling de conclusie dat het optreden van meer ernstige bijwerkingen een nadeel is van de toepassing van natalizumab in vergelijking tot beta interferon en glatirameer.

- Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een patiënt met een hoge ziekteactiviteit, die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer heeft natalizumab een gelijke therapeutische waarde als fingolimod.
- Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een patiënt met een hoge ziekteactiviteit, die niet heeft gereageerd op interferon bèta heeft natalizumab een gelijke therapeutische waarde als glatirameer.
- Bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose bij een patiënt met een hoge ziekteactiviteit, die niet heeft gereageerd op glatirameer heeft natalizumab een gelijke therapeutische waarde als interferon bèta.

5. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

5a Claim van de fabrikant

"Biogen Idec verzoekt het CVZ om de opname van natalizumab op de beleidsregel dure intramurale geneesmiddelen te continueren voor RRMS patiënten met een hoge ziekte-activiteit ondanks behandeling met IFN-bèta of GA. Het betreft hier de volgende groepen:

- 1) RRMS patiënten met een hoge ziekte-activiteit ondanks behandeling met IFN-bèta (natalizumab als tweedelijnsbehandeling na IFN-bèta)
- 2) RRMS patiënten met een hoge ziekte-activiteit ondanks behandeling met GA (natalizumab als tweedelijnsbehandeling na GA)
- 3) RRMS patiënten met een hoge ziekte-activiteit ondanks behandeling met IFN-bèta en GA (natalizumab als derdelijnsbehandeling)

Daarnaast verzoeken wij te overwegen natalizumab op de beleidsregel toe te voegen voor de groep patiënten met snel ontwikkelende ernstige RRMS conform de 2^e geregistreerde subindicatie."

5b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

Deze voorliggende herbeoordeling (t=4) gaat in eerste instantie over de indicatie waarvoor natalizumab volgens de beoordeling in 2006 een meerwaarde had. Dat is groep 3) uit de claim nl. bij RRMS met een hoge ziekte-activiteit die niet heeft gereageerd op interferon bèta en glatirameer.

In tweede instantie is deze beoordeling breder getrokken naar de hele eerste subindicatie om de volgende redenen:

- volgens de Nederlandse richtlijn Multiple Sclerose kan natalizumab ook overwogen worden wanneer interferon bèta **of** glatirameer onvoldoende effect heeft
- volgens het uitkomstenonderzoek in Nederland (TOP-NL) is natalizumab met name toegepast na falen van interferon bèta of glatirameer.

Om deze reden zijn in deze beoordeling ook de groepen 1) en 2) meegenomen.

Voor patiënten met een snel ontwikkelende ernstige RRMS waren onvoldoende gegevens om op t=0 de therapeutische waarde vast te stellen en deze 2^e geregistreerde subindicatie is om deze reden niet opgenomen in de beleidsregels. Een herbeoordeling is op deze indicatie niet van toepassing.

De wetenschappelijke onderbouwing voor de therapeutische waarde van natalizumab als tweedelijnsmiddel is laag, omdat het product alleen als eerstelijns therapie is onderzocht in een RCT. Wel acht de WAR het verdedigbaar om te stellen dat zowel inzet van natalizumab als van glatirameer van nut kan zijn voor patiënten met een hoge ziekteactiviteit die niet heeft gereageerd op interferon bèta. Over relatieve verschillen in werkzaamheid kan de WAR alleen globale conclusies trekken. Uit de 3 observationele studies (Prosperini, 2011; Rio, 2012 en Gajofatto, 2009) met een directe vergelijking tussen 1^e lijns en 2^e lijns medicatie na falen van interferon bèta en/of glatirameer komt naar voren dat het zinvol is om bij een slechte respons op de 1^e lijnsbehandeling over te stappen naar een 2^e lijnsbehandeling, waaronder natalizumab. De verschillende uitkomstmaten verbeterden na alle switches. Echter, omdat er alleen observationele studies beschikbaar zijn, kunnen alleen globale conclusies getrokken worden uit deze gegevens.

Wat betreft veiligheid blijft natalizumab het nadeel hebben van de ernstige bijwerking PML. Hoewel dit risico met risicostratificatie en veel controles kan worden geminimaliseerd, blijken er toch ook enige onduidelijkheden.

De voordelen van een mogelijk iets groter effect van natalizumab ten opzichte van interferon bèta en glatirameer moeten daarom in individuele gevallen worden afgewogen tegen het verhoogde risico op PML en andere ernstige bijwerkingen.

6. Literatuur

Zie eindnoten.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 25 maart 2013.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 2B20 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

Huidig FK-advies natalizumab:

Bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (EDSS 0–5) lijkt natalizumab werkzamer in vermindering van de frequentie van de exacerbaties dan interferon β en glatirameer, maar ook risicovoller. Voor de meeste patiënten zullen de mogelijke voordelen niet opwegen tegen het toegenomen risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie met mogelijk fataal verloop en van andere ernstige bijwerkingen. Er is veel onzekerheid over de therapeutische waarde van natalizumab. Op grond van zijn ernstige bijwerkingen meent de CFH dat natalizumab vooralsnog gereserveerd moet worden als tweedelijnsmiddel bij voldoende ernstige relapsing remitting multiple sclerose die niet heeft gereageerd op de eerstelijnsmiddelen interferon β en glatirameer.

Huidig FK-Advies fingolimod: Bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (EDSS 0–5) lijkt fingolimod evenals natalizumab werkzamer in vermindering van de frequentie van de exacerbaties dan interferon β en glatirameer, maar allebei ook risicovoller. Voor de meeste patiënten zullen de mogelijke voordelen niet opwegen tegen het toegenomen risico van ernstige bijwerkingen met mogelijk fataal verloop. Op grond van het risico van ernstige bijwerkingen meent de CFH dat fingolimod evenals natalizumab gereserveerd moet worden als tweedelijnsmiddel bij ernstige relapsing remitting multiple sclerose die niet heeft gereageerd op de eerstelijnsmiddelen interferon β en glatirameer. Over de effecten op de lange termijn is onvoldoende bekend.

voorgesteld FK-advies natalizumab

Bij ambulante patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (EDSS 0–5) lijkt natalizumab evenals fingolimod werkzamer in vermindering van de frequentie van de exacerbaties dan interferon β en glatirameer, maar allebei ook risicovoller. Voor de meeste patiënten zullen de mogelijke voordelen niet opwegen tegen het toegenomen risico van progressieve multifocale leuko-encefalopathie met mogelijk fataal verloop en van andere ernstige bijwerkingen. Op grond van het risico van ernstige bijwerkingen meent de CFH dat natalizumab evenals fingolimod gereserveerd moet worden als tweedelijns middel bij ernstige relapsing remitting multiple sclerose die niet heeft gereageerd op de eerstelijnsmiddelen interferon β en glatirameer. Gewezen wordt op de mogelijkheid tot risicostratificatie bij individuele patiënten op grond van o.a. JCvirus positiviteit, behandelduur en eerder gebruik van immunosuppressiva waardoor het risico op PML met natalizumab verhoogd is.

¹ Zwanikken CP (MS Centrum Nijmegen). Wat is multiple sclerose en wat is het beloop? In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 8 april 2008. Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.3, 6 april 2011.

² Gommer AM (RIVM), Poos MJJC (RIVM). Cijfers multiple sclerose (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 17 mei 2010. Nationaal Kompas Volksgezondheid, versie 4.3, 6 april 2011.

³ CPMP/EWP/561/98 Rev. 1. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products the Treatment of Multiple Sclerosis. London, 16 November 2006.

⁴ Río J, Tintoré M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol.* 2012;19:899-904.

⁵ Prosperini L, Gianni C, Leonardi L et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2011b; Epub ahead of printing

⁶ Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, et al. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009;15:50-8.

⁷ Outteryck O, Ongagna JC, Zéphir H, et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. *J Neurol.* 2010;257:207-11.

⁸ Sangalli, F. Moiola, L. Bucello, S. Efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: a post-marketing observational study. *Neurol Sci* (2011) 31 (Suppl 3):S299–S302.

⁹ Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé E, et al. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2010; 18; 240-245.

¹⁰ Zwibel HL; Copolymer-1 Treatment Study Principal Investigators. Glatiramer acetate in treatment-naïve and prior interferon-beta-1b-treated multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand.* 2006;113:378-86.

¹¹ Belachew S, Phan-Ba R, Bartholomé E, et al. Natalizumab induces a rapid improvement of disability status and ambulation after failure of previous therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2010; 18; 240-245.

- ¹² Putzki N, Yaldizli O, Mäurer M, et al. Efficacy of natalizumab in second line therapy of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a multi-center study in German speaking countries. *Eur J Neurol*. 2010b;17:31-7.
- ¹³ Putzki N, Yaldizli O, Bühler R, et al. Natalizumab reduces clinical and MRI activity in multiple sclerosis patients with high disease activity: results from a multicenter study in Switzerland. *Eur Neurol*. 2010a;63:101-6.
- ¹⁴ Oturai AB, Koch-Henriksen N, Petersen T, et al. Efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients with high disease activity: a Danish nationwide study. *Eur J Neurol*. 2009 ;16:420-3.
- ¹⁵ Putzki N, Kollia K, Woods S et al. Natalizumab is effective as second line therapy in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 424-426.
- ¹⁶ Polman A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
- ¹⁷ Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009 ;8:254-60.
- ¹⁸ Phillips J, Giovannoni G, Lublin F et al. Sustained improvement in EDSS as a new efficacy measure of neurological change in MS: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing MS. *Mult Scler* 2011;17:970-9.
- ¹⁹ Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.
- ²⁰ Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol*. 2009;256:405-15.
- ²¹ Rudick RA, Miller D, Hass S et al. Health-Related Quality of Life in Multiple Sclerosis: Effects of Natalizumab. *Ann Neurol* 2007;62:335-346
- ²² Bates D, Bartholome E. Treatment effect of natalizumab on relapse outcomes in multiple sclerosis patients despite ongoing MRI activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011.
- ²³ Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, et al. GLANCE: Results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2009;72:806-12.
- ²⁴ Limmroth V, Malessa R, Zettl U et al. Quality assessment in multiple sclerosis therapy (QUASIMS): A comparison of interferon beta therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007; 254; 67-77
- ²⁵ Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, et al. A meta-analysis on the efficacy and tolerability of natalizumab in relapsing multiple sclerosis. *Archives of Medical Science*.2010;6:236-244.
- ²⁶ Pucci E, Giuliani G, Solari A, Simi S, Minozzi S, Di Pietrantonj C, Galea I. Natalizumab for relapsing remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD007621. DOI: 10.1002/14651858.CD007621.pub2.
- ²⁷ Smith B, Carson S, Fu R, et al. Drug Class Review: Disease-modifying Drugs for Multiple Sclerosis: Final Update 1 Report [Internet]. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2010 Aug. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50570/>
- ²⁸ Mapi-analyse. Project BG15320A. Results Propensity-matched analysis natalizumab versus comparators. Appendix 9 in reactie Biogen op conceptrapport.
- ²⁹ EMA. Assessment Report Variation (EPAR) Tysabri –19/08/2010. Tysabri-H-C-603-A20-29. EMA/430923/2010, Patient Health Protection
- ³⁰ SPC Tysabri 27/01/2012.
- ³¹ Richtlijn Multiple Sclerose. CBO 2012.
- ³² CRD and CHE Technology Assessment Group: Fingolimod for the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis. Centre for Reviews and Dissemination/Centre for Health Economics; 2011. Voor de NICE assessment.
- ³³ Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* 2005;12: 939-46.
- ³⁴ ABN. Revised (2009) Association of British Neurologists guidelines for prescribing in multiple sclerosis. November 2009 www.abn.org.uk.
- ³⁵ Holmen C, Oiehl F, Hillert J et al. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 2011;17:708-19.
- ³⁶ Bloomgren G, Richman S, Hotermans C et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *NEJM* 2012; 366; 1870-80.
- ³⁷ Trampe AK, Hemmelmann C; Stroet A, et al. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology*. 2012; 78, 1736-1742.
- ³⁸ Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, et al. I-Selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients *Neurology* published online August 7, 2013 DOI 10.1212/WNL.0b013e3182a351fb.
- ³⁹ Major, EO, Frohman E, Douek D. JC viremia in natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2013; 368:2240-2241.
- ⁴⁰ Fox RJ, Rudick RA. Risk stratification and patient counseling for natalizumab in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 78: 346-437.
- ⁴¹ Boriello G, Prosperini L, Marinelli F et al. Observations during an elective interruption of natalizumab treatment: a post-marketing study. *Mult Scler* 2011 17: 372-375.
- ⁴² Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Clinical and radiological disease reactivation after cessation of long-term therapy with natalizumab. *Int J Neurosci*. 2012;122:35-9.
- ⁴³ Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2012 Dec 25. Epub ahead of print.
- ⁴⁴ Rossi S, Motta C, Studer V, et al. Effect of glatiramer acetate on disease reactivation in MS patients discontinuing natalizumab. *Eur J Neurol*. 2013 ;20:87-94.

- ⁴⁵ Rossi S, Motta C, Studer V, et al. A genetic variant of the anti-apoptotic protein Akt predicts natalizumab-induced lymphocytosis and post-natalizumab multiple sclerosis reactivation. *Mult Scler.* 2013 ;19:59-68.
- ⁴⁶ Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2011; 13;77):1061-7.
- ⁴⁷ Magraner MJ, Coret F, Navarré A, et al Pulsed steroids followed by glatiramer acetate to prevent inflammatory activity after cessation of natalizumab therapy: a prospective, 6-month observational study. *J Neurol.* 2011;258:1805-11.
- ⁴⁸ Havla J, Gerdes LA, Meinl I, et al. De-escalation from natalizumab in multiple sclerosis: recurrence of disease activity despite switching to glatiramer acetate. *J Neurol.* 2011;258:1665-9.
- ⁴⁹ Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol.* 2011;68:186-91.
- ⁵⁰ West TW, Killestein J, Fox RJ. Natalizumab discontinuation: an increasingly tricky proposition. *Eur J Neurol.* 2012;19:663-4.
- ⁵¹ O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011; 76: 1858-65.
- ⁵² Marousi S, Travasarou M, Karageorgiou CE, et al. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology.*2012;79:2160.
- ⁵³ Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, et al. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2012;71:604-17.
- ⁵⁴ Lareb. Natalizumab and cervical dysplasia. *Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb February 2013.* http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2012_4_natal.aspx.
- ⁵⁵ Safety Announcement [8/29/2013]. FDA Drug Safety Communication: FDA investigating rare brain infection in patient taking Gilenya (fingolimod). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366529.htm>
- ⁵⁶ Rossum JA van, Vennegoor A, Balk L et al. Safety, anxiety and natalizumab continuation in JC virus-seropositive MS patients. *Mult Scler.* 2013: epub 4 juli.

Herbeoordeling na 4 jaar voorlopige opname

Rapport uitkomstenonderzoek natalizumab (Tysabri®) bij de indicatie relapsing remitting multiple sclerose

Samenvatting

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen brengt CVZ advies uit over de effectiviteit en kosteneffectiviteit van geneesmiddelen. Daarbij horen ook producten die een plaats hadden op de voormalige beleidsregels dure geneesmiddelen. In dat kader is een herbeoordelingsdossier inzake de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) met natalizumab (Tysabri®) na eerdere behandeling met interferon bèta en/of glatirameer opgesteld. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert over de eventuele voortzetting van vergoeding middels het basispakket. Dit rapport betreft het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteit. Het uitkomstenonderzoek heeft als doel om de indicatie RRMS enerzijds de doeltreffende toepassing van natalizumab te bepalen en anderzijds de kosteneffectiviteit van natalizumab in de dagelijkse praktijk te onderbouwen. De uitkomsten van deze evaluatie worden onderstaand puntsgewijs besproken waarbij daarna de reactie van de WAR op deze evaluatie wordt weergegeven.

Uitkomstenonderzoek

Vraagstelling In hoeverre wordt natalizumab in de Nederlandse klinische praktijk bij patiënten met relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) doeltreffend gebruikt?

Patiëntenpopulatie Patiënten met RRMS met een hoge ziektelast die niet hebben gereageerd op interferon bèta en/of glatirameer.

Vergelijkende behandeling In het uitkomstenonderzoek werden alleen patiënten gevolgd die werden behandeld met natalizumab. Hierdoor is er geen vergelijkende behandeling.

Studieopzet Het uitkomstenonderzoek in Nederland was onderdeel van het Tysabri Observational Program (TOP). De TOP studie is een internationale prospectieve multi-center observationele open-label studie. In Nederland is het onderzoek uitgevoerd bij 268 patiënten in 22 centra. Tijdens de datacollectie in december 2012 waren 204 patiënten tot 1 jaar, 136 patiënten tot 2 jaar en 70 patiënten tot 3 jaar gevolgd. In de TOP studie werd gekeken naar de veiligheid op de lange termijn en de impact op ziekteactiviteit.

Resultaten De patiënten in de TOP NL studie zijn ouder, hebben een langere ziekteduur, hogere ziekteactiviteit en een hogere mate van beperking (hogere EDSS score) dan die patiënten die in de RCTs participeerden. De kwaliteit van leven van de patiënten steeg na 6 maanden en daalde weer naar het niveau op baseline na 12 maanden, waarna het vervolgens constant bleef. De klinische effectmaten laten zien dat de behandeling met natalizumab een positief effect heeft op het aantal exacerbaties.

Kosteneffectiviteitsanalyse

Vraagstelling Wat is de kostenutiliteit van natalizumab versus relevante vergelijkende behandelingen (interferon bèta, glatirameer of beste ondersteunende zorg) bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose in de Nederlandse klinische praktijk?

Vergelijkende behandeling In de kostenutiliteitsanalyse wordt de behandeling met natalizumab vergeleken met interferon bèta, glatirameer of best ondersteunende zorg.

Effectiviteit Voor effectiviteit worden in het model de volgende uitkomstmaten meegenomen: ziekteprogressie gemeten met expanded disability status scale (EDSS), aantal exacerbaties, stoppen met behandeling, utiliteiten en sterftcijfers.

Kosten In de base case analyse worden zowel directe medische, directe niet-medische en indirecte niet-medische kosten meegenomen.

Tijdshorizon De aanvrager gebruikt een tijdshorizon van 30 jaar. Volgens de aanvrager reflecteert dit de chronische aard van MS.

Model

De modelstructuur van de aanvrager is een Markov model met eenentwintig gezondheidstoestanden. De gezondheidstoestanden reflecteren de EDSS score van de patiënten. Het gaat dan om de EDSS scores van patiënten met RRMS (tien gezondheidstoestanden) en patiënten met secondary progressive multiple sclerose (SPMS) (tien gezondheidstoestanden). Daarnaast is er nog de gezondheidstoestand dood. De cyclusduur is een jaar.

Resultaten KEA

Natalizumab lijkt vergeleken met interferon bèta of best ondersteunende zorg dominant te zijn. De ICER van natalizumab vergeleken met glatirameer is €20.399. De resultaten zijn sterk afhankelijk van de utiliteiten, de EDSS score gerelateerde kosten, transitie-matrices, de samenstelling van het cohort en kans op stoppen met behandeling.

Eindconclusie

De WAR is van oordeel dat de doeltreffende toepassing van natalizumab ten opzichte van interferon bèta, glatirameer of best ondersteunende zorg bij de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose in de Nederlandse praktijk voldoende onderbouwd is. De WAR plaatst hierbij wel de volgende kanttekeningen:

- Er ontbreekt een duidelijke omschrijving van de in- en exclusiecriteria voor deelname aan de TOP NL studie. Het is hierdoor onduidelijk in hoeverre de studiebevolking in de TOP NL studie representatief is voor de Nederlandse situatie.
- Volgens de gegevens van de registratiehouder van natalizumab werden in 2010 in Nederland ruim 900 patiënten met natalizumab behandeld. In het uitkomstenonderzoek TOP NL zijn echter 268 patiënten geïnceludeerd. De aanvrager heeft niet inzichtelijk gemaakt of er verschillen zijn in patiëntenkarakteristieken tussen deze twee groepen.
- De patiënten in de TOP NL hadden een langere ziekteperiode, hadden gemiddeld een hogere EDSS score en een hogere ARR dan de patiënten in de registratiestudies. De aanvrager geeft niet aan of hij van mening is dat dit gevolgen heeft voor de effectiviteit van de behandeling met natalizumab
- De data over zorggebruik (hospitalisatie en bezoek aan spoedeisende hulp) en verzuim zoals verzameld in het uitkomstenonderzoek is niet te gebruiken voor de kosteneffectiviteitsanalyse vanwege de beperkte data en het gebrek aan details.

De WAR is van oordeel dat de opzet van het uitkomstenonderzoek ontoereikend is om op basis hiervan een uitspraak te kunnen doen over de kosteneffectiviteit van natalizumab t.o.v. interferon bèta, glatirameer of best ondersteunende zorg in de Nederlandse praktijk. De WAR is verder van oordeel dat de kosteneffectiviteit onvoldoende onderbouwd is. De WAR plaatst de volgende kanttekeningen:

- In het dossier is niet duidelijk genoeg beschreven hoe de patiëntenpopulaties uit de observationele studies zijn gematcht, waarbij vooral niet goed is onderbouwd waarom bepaalde keuzes zijn gemaakt. Zoals waarom er is gekozen voor een maximaal verschil in propensity scores tussen patiënten (caliper breedte) van 0,01.
- De tijdshorizon in het model is 30 jaar, terwijl patiënten bij het instromen in het model gemiddeld 41 jaar oud zijn. De tijdshorizon lijkt hierdoor niet levenslang te zijn. De aanvrager geeft aan ook een analyse te hebben gedaan met een tijdshorizon van 50 jaar, maar deze analyse is niet meegeleverd.
- De utiliteiten die zijn meegenomen in het model zijn berekend met het Britse EQ-5D tarief in plaats van met het Nederlandse tarief. Dit terwijl de gegevens uit een Nederlandse studie komen.
- De EDSS gerelateerde kosten die in het model zijn meegenomen zijn niet specifiek genoeg, omdat de kosten zijn berekend voor drie groepen (EDSS 0-3, 4-6 en 7-9) en niet voor elke EDSS score (dus gezondheidstoestand) apart.
- De meegenomen productiviteitsverliezen zijn waarschijnlijk berekend met de 'human capital approach' in plaats van met de frictiekosten methode zoals de Nederlandse farmaco-economische richtlijn voorschrijft. De aanvrager heeft dit proberen te corrigeren door alleen de kosten van ziekteverzuim mee te nemen. Er is echter een aanzienlijke kans dat de productiviteitsverliezen worden overschat.

- De aanname dat de kosten van bijwerkingen van glatirameer en interferon bèta gelijk zijn aan nul is niet getest in een gevoeligheidsanalyse. Vanwege het feit dat dit is aangenomen is het testen van deze aanname wel gebruikelijk.
- De inputwaarden qua effectiviteit (ziekteprogressie en ARR) in het farmaco-economisch model komen niet overeen met de gegevens uit het farmacotherapeutisch rapport. Deze inputgegevens hebben zowel invloed op de berekening van de QALY als op de berekening van de kosten. Als gevolg hiervan zijn de resultaten van het model niet in lijn met het farmacotherapeutisch rapport en is het niet duidelijk wat de correct ICERs zullen zijn.
- Het is onduidelijk hoe en op welke manier het model is aangepast aan de Nederlandse situatie.

1. Inleiding

Ten behoeve van eventuele continuering van opname in het basispakket beoordeelt het CVZ natalizumab (Tysabri®) voor de behandeling van relapsing remitting multiple sclerose (RRMS) 4 jaar na opname. De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, het feitelijk kostenbeslag en de bepaling van doeltreffend gebruik en kosteneffectiviteit, conform de Leidraad voor uitkomstenonderzoek en de Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Het uitgangspunt voor de bepaling van doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit vormt de patiëntenpopulatie waarvoor natalizumab is geregistreerd en waarvoor het CVZ een therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld op $t=0$.¹ Het uitkomstenonderzoek dat beschreven wordt is gebaseerd op de vraagstelling doelmatigheidstoets zoals door de toenmalige Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld op $t=0$.² Met de resultaten uit dit onderzoek wordt inzicht verkregen in de doeltreffende toepassing en de kosteneffectiviteit van natalizumab voor de behandeling van RRMS in de dagelijkse praktijk. Naast de methode van het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse worden ook de resultaten beschreven.

De WAR heeft het uitkomstenonderzoek beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoeksvraag
- Onderzoekopzet: geregistreerde indicatie, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, methode gegevensverzameling
- Resultaten: representativiteit geïnccludeerde patiënten, doeltreffend gebruik in de klinische praktijk, klinische effectiviteit, kwaliteit van leven en kosten

De WAR heeft de kosteneffectiviteit beoordeeld aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- Onderzoekopzet: analyse techniek, studie perspectief, vergelijkende behandeling, tijdshorizon, onderzoekspopulatie, uitkomstmaten, kosten, discontering
- Modelstructuur: inputparameters, gevoeligheidsanalyses
- Resultaten: zorggebruik, incrementele en totale kosten, incrementele kosteneffectiviteitsratio's, gevoeligheidsanalyses

Deze beoordeling van de doeltreffende toepassing en kosteneffectiviteit is samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt om tot een oordeel te komen over de wenselijkheid van continuering van de vergoeding van natalizumab middels het basispakket.

2. Methoden uitkomstenonderzoek

2.a. Onderzoeksvraag

Het uitkomstenonderzoek moet antwoord geven op de vraag of de toepassing van natalizumab in de dagelijkse klinische praktijk doelmatig is, dat wil zeggen dat de investering in natalizumab in verhouding staat tot de gezondheidswinst en eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt.² Deze onderzoeksvraag kan beantwoord worden door onderscheid te maken in twee deelvragen:

- 1) Hoe en bij wie wordt natalizumab in de klinische praktijk toegepast?
- 2) Wat is de incrementele kosteneffectiviteit van natalizumab in de klinische praktijk ten opzichte van de standaardbehandelingen?

De eerste vraagstelling wordt onderzocht door middel van het uitkomstenonderzoek. De tweede vraagstelling wordt beantwoord door gebruik te maken van een farmaco-economisch model met zoveel mogelijk input van het uitkomstenonderzoek. Samenvattend luiden de doelstellingen als volgt:

- 1) het evalueren van het gebruik van natalizumab in de dagelijkse praktijk in Nederland, oftewel door welke RRMS patiënten wordt natalizumab gebruikt en hoe het wordt gebruikt.

- 2) het beoordelen van de effectiviteit, veiligheid en kwaliteit van leven van patiënten die zijn behandeld met natalizumab.
- 3) het parametriseren van het Nederlandse kosteneffectiviteitsmodel met behulp van resultaten van het uitkomstenonderzoek om een goede beoordeling van de incrementele kosteneffectiviteitsratio van natalizumab versus relevante vergelijkende behandelingen in Nederland te maken.

2.b. Geregistreeerde indicatie

Het uitkomstenonderzoek en de kosteneffectiviteitsanalyse moeten plaatsvinden bij patiënten met de geregistreeerde indicatie voor natalizumab al dan niet met de door de CFH indertijd aangegeven nadere inperkingen. Natalizumab is geregistreerd voor de volgende twee indicaties: 1) "RRMS patiënten met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een interferon bèta. Deze patiënten kunnen gedefinieerd worden als patiënten die niet hebben gereageerd op een volledige en adequate behandelingskuur met een interferon bèta of glatirameer (gewoonlijk na minimaal een jaar behandeling). Patiënten moeten in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal 1 exacerbatie hebben gehad en op een craniale MRI moeten minimaal 9 T2-hyperintense laesies of minimaal 1 gadolinium aankleurende laesie aantoonbaar zijn. Een 'non-responder' kan ook worden gedefinieerd als een patiënt met een onveranderd of groter aantal exacerbaties of aanhoudende ernstige exacerbaties in vergelijking met het jaar daarvoor" en 2) "volwassen patiënten met snel ontwikkelende ernstige RRMS gedefinieerd door 2 of meer beperkende exacerbaties in een jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op een MRI of een significante toename in T2 laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI." De CFH heeft op t=0 aangegeven dat natalizumab een therapeutische meerwaarde heeft voor patiënten met RRMS bij een hoge ziekteactiviteit die niet hebben gereageerd op een interferon bèta en glatirameer. Op t=0 waren er onvoldoende gegevens om de therapeutische waarde vast te stellen van natalizumab voor patiënten met snel ontwikkelende ernstige RRMS.

Conclusie: In het rapport uitkomstenonderzoek zal worden uitgegaan van de eerste geregistreeerde indicatie (na eerdere behandeling met interferon bèta of glatirameer) en de indicatie waarvoor op t=0 een therapeutische meerwaarde voor natalizumab is gegeven. Het gaat daarbij om patiënten met RRMS met een hoge ziekteactiviteit die niet hebben gereageerd op een interferon bèta en/of glatirameer.

2.c. Studiepopulatie

Om inzicht te krijgen in effectiviteit en veiligheid van het gebruik van natalizumab bij patiënten met RRMS in de klinische praktijk is er een uitkomstenonderzoek opgezet. Hiervoor heeft de fabrikant een open label, multinationale, multi-center, prospectieve, observationele studie opgezet met een follow-up van 10 jaar, genaamd TOP (Tysabri Observational Program). De fabrikant verwacht een totale instroom van wereldwijd 6000 patiënten uit 16 landen, waarbij de laatste patiënt eind 2013 zal instromen of eerder als het aantal van 6000 patiënten is bereikt. In Nederland doen 22 ziekenhuizen mee, die volgens de aanvrager representatief zijn voor Nederland, omdat bijna alle grote MS centra en ziekenhuizen waar MS wordt behandeld zijn vertegenwoordigd. Volgens de aanvrager zijn de ziekenhuizen geselecteerd op basis van hun interesse om mee te doen aan TOP en de aanwezigheid van voldoende ervaring en de benodigde infrastructuur. Daarnaast doen sinds 2007 een aantal Nederlandse MS centra mee aan de door de EMA gevraagde 'Long Term Safety FU study' (TYGRIS). Deze centra waren uitgesloten van deelname aan TOP. Patiënten konden alleen meedoen aan deze studie als ze voldeden aan de in Nederland geldende indicatie voor behandeling met natalizumab. Uiteindelijk bleek dat het merendeel van de geïncludeerde patiënten hier niet aan voldeed. In totaal deden 268 Nederlandse patiënten mee aan TOP (in het vervolg TOP NL studie genoemd), en bij 197 patiënten in de TOP NL studie zijn gezondheidseconomische data verzameld (in het vervolg TOP NL HE studie genoemd). Van de 268 Nederlandse patiënten waren 58 patiënten eerder behandeld met zowel een interferon bèta als glatirameer.

De resultaten van de Nederlandse TOP studie worden voor zowel de gehele populatie als voor de volgende relevante subgroepen gerapporteerd: RRMS patiënten met een hoge ziekteactiviteit met onvoldoende respons op behandeling met interferon bèta of glatirameer of RRMS patiënten met een hoge ziekteactiviteit met onvoldoende respons op behandeling met interferon bèta en glatirameer.

Conclusie: De WAR is van mening dat de studiepulatie op een aantal punten niet duidelijk is:

- Een duidelijke omschrijving van de in- en exclusiecriteria voor de TOP NL studie ontbreekt.
- Volgens de gegevens van de distributeur en de fabrikant werden er in het derde kwartaal van 2010 ruim 900 patiënten behandeld met natalizumab. In het uitkomstenonderzoek werden echter 268 Nederlandse patiënten geïncludeerd. Het is daarom onduidelijk of de geïncludeerde patiënten in de TOP NL studie representatief zijn voor de Nederlandse patiëntenpopulatie.

2.d. Keuze vergelijkende behandeling

Het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd is in Nederland is gedaan door middel van een observationele studie. In deze observationele studie (TOP) zijn alleen patiënten met RRMS gevolgd die werden

behandeld met natalizumab. Hierdoor zijn er geen data verzameld over patiënten die met een ander medicijn werden behandeld. Om toch een vergelijking te maken heeft de aanvrager gebruik gemaakt van een extern onafhankelijk internationaal patiëntencohort, MSBase.³ De patiënten uit de twee observationele datasets worden gematcht met behulp van propensity scores.

Conclusie: De WAR betreft het ontbreken van een vergelijkende behandeling in het uitkomstenonderzoek, maar is akkoord met het gebruik van MSBase.

2.e. Uitkomstmaten

In het uitkomstenonderzoek wordt er gekeken naar zowel klinische uitkomsten, uitkomstmaten gerelateerd aan veiligheid, kwaliteit van leven en zorgconsumptie. Volgens de aanvrager zijn er twee belangrijke uitkomstmaten in MS onderzoek. De eerste is ziekte-progressie, gemeten in termen van verslechtering en beperkingen, en de tweede is een maat voor exacerbaties.

In het uitkomstenonderzoek zijn de volgende gegevens verzameld:

- Baseline patiëntenkarakteristieken: leeftijd, geslacht, geschiedenis van orgaantransplantaties, comorbiditeiten, eerdere behandeling met ziektemodificerende behandelingen (DMTs), ander medicijngebruik, aantal jaren MS, EDSS score op baseline, Annual Relapse Rate (ARR) voor start met natalizumab
- De Expanded Disability Status Scale score (EDSS) is een ordinale schaal van 0 (normale neurologische bevindingen) tot 10 (overlijden als gevolg van MS). Tot de EDSS score van 3,5 meet de schaal neurologische beperkingen die een beperkte impact hebben op de dagelijkse activiteiten. EDSS scores tussen 4,0 en 5,5 weerspiegelen ambulante beperkingen. Bij een EDSS score van 6 tot 6,5 hebben patiënten geregeld of constant een hulpmiddel nodig om te kunnen lopen. Patiënten met een EDSS score van 7 of hoger hebben een rolstoel nodig. De EDSS wordt bepaald bij elke meting, die na baseline elke 6 maanden plaatsvindt.
- De Annual Relapse Rate (ARR) is een maat waarin het totale aantal exacerbaties in het voorgaande jaar wordt gedeeld door het totale aantal patiënten. Een exacerbatie wordt gedefinieerd als een periode van ten minste 24 uur tot weken waarin snel nieuwe MS symptomen verschijnen of oude MS klachten die eerder waren hersteld weer verschijnen. Op het moment dat er een exacerbatie plaatsvindt, is er een acute ontsteking op een of meerdere plekken in het centrale zenuwstelsel als gevolg van de MS.
- reden van behandeling met natalizumab
- aantal behandelingen met natalizumab voorafgaand aan deelname TOP
- gegevens over de feitelijk gerealiseerde toedieningsfrequentie van natalizumab
- gelijktijdig gebruik van DMTs
- aantal exacerbaties bij elke meting
- aantal exacerbaties in het laatste jaar voor de start van de behandeling met natalizumab op basis van patiëntengegevens
- aantal exacerbaties na start van gebruik natalizumab
- aantal en type ernstige bijwerkingen sinds het gebruik van natalizumab
- identificeren van het ontwikkelen van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) sinds het gebruik van natalizumab
- kwaliteit van leven wordt gemeten met de EQ-5D en de EQ-5D VAS
- zorgconsumptie: hospitalisatie en bezoek aan spoedeisende hulp (vanwege MS gerelateerde klachten of algemene gezondheidsredenen)
- verrichten van betaalde arbeid
- arbeidsverzuim vanwege MS gerelateerde gezondheidsproblemen

Discussie: Het merendeel van de uitkomstmaten in de TOP studie is in overeenstemming met hetgeen op t=0 door CFH in de vraagstelling doelmatigheidstoets is goedgekeurd. Op t=0 werd gesteld dat specifiek voor de patiëntenpopulatie waarvoor een therapeutische meerwaarde is vastgesteld de directe kosten van behandeling van natalizumab, de kosten van het monitoren en bijwerkingen van patiënten die met natalizumab behandeld worden moeten worden meegenomen. In het uitkomstenonderzoek zijn echter alleen gegevens verzameld over hospitalisatie en bezoek aan de spoedeisende hulp.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in het merendeel van de uitkomstmaten zoals verzameld in het uitkomstenonderzoek. Er zijn echter te weinig gegevens verzameld over het zorggebruik van de patiënten en dan vooral over de kosten van het behandelen van bijwerkingen.

2.f. Gegevensverzameling

In het uitkomstenonderzoek zijn de gegevens van behandeling met natalizumab in een prospectief observationeel onderzoek verzameld. De klinische uitkomstmaten en de gegevens over veiligheid werden bij elk bezoek door de behandelend arts gerapporteerd. De gegevens over hospitalisatie, bezoek aan spoedeisende hulp en werk zijn verzameld met behulp van vragenlijsten die door de patiënten zelf werden ingevuld. Deze vragenlijst bevatte ook vragen over de kwaliteit van leven en de EQ-5D.

Conclusie: De WAR kan zich in de gegevensverzameling.

2.g. Eindconclusie methoden uitkomstenonderzoek

De WAR heeft de volgende kritiekpunten bij de methoden van het uitkomstenonderzoek:

- Er ontbreekt een duidelijke omschrijving van de in- en exclusiecriteria voor deelname aan de TOP NL studie. Het is hierdoor onduidelijk in hoeverre de studiepopulatie in de TOP NL studie representatief is voor de Nederlandse situatie.
- Volgens de gegevens van de distributeur van natalizumab werden in 2010 in Nederland ruim 900 patiënten met natalizumab behandeld. In het uitkomstenonderzoek TOP NL zijn echter 268 patiënten geïncludeerd. De aanvrager heeft niet inzichtelijk gemaakt of er verschillen zijn in patiëntenkarakteristieken tussen deze twee groepen.
- In het uitkomstenonderzoek zijn er slechts beperkt gegevens verzameld over het zorggebruik van de patiënten en geen gegevens over de kosten van het behandelen van bijwerkingen. Door deze beperkte gegevensverzameling zijn deze resultaten niet bruikbaar voor de kosteneffectiviteitsanalyse.

3. Resultaten uitkomstenonderzoek

3.a. Baseline gegevens van geïncludeerde patiënten

De resultaten van de Nederlandse populatie in de TOP studie (TOP NL) worden zowel van de gehele populatie als van twee subgroepen gerapporteerd. In tabel 1 staan de belangrijkste baseline gegevens weergegeven voor de gehele Nederlandse populatie en voor de patiënten die natalizumab na interferon bèta en/of glatirameer kregen. De overgrote meerderheid van de patiënten was vrouw en de gemiddelde leeftijd was 41 jaar. De subgroep van patiënten met natalizumab na interferon bèta en glatirameer had ten opzichte van de gehele populatie een iets lagere EDSS score (3,65 versus 3,69), maar een hogere ARR (1,74 versus 1,66) in het jaar voordat de patiënten begonnen met natalizumab. De gehele patiëntenpopulatie van het uitkomstenonderzoek is redelijk vergelijkbaar met de patiënten met RRMS met een hoge ziekteactiviteit uit de pivotal RCTs AFFIRM⁴ en SENTINEL⁵, met uitzondering van de volgende punten:

- Patiënten in de TOP NL studie waren ouder (41 jaar, versus 36 en 39 jaar) en mede hierdoor hadden ze al langer de diagnose MS (9 jaar, versus 5 en 7 jaar)
- De gemiddelde EDSS score op baseline was hoger in de TOP NL studie dan in AFFIRM en SENTINEL (3,69 versus 2,3 en 2,4)
- De gemiddelde ARR bij de populatie in TOP NL (1,66) was ook hoger dan in de AFFIRM (1,5) en SENTINEL (1,4) studies.

Tabel 1 Patiëntkenmerken bij inclusie

Patiëntkenmerken	Baseline gegevens TOP NL (totaal) (n=268)	Baseline gegevens TOP NL (na INF of GA) (n=147)	Baseline gegevens TOP NL (na IFN en GA) (n=58)
Gemiddelde leeftijd (range)	41 (18-65)	41 (18-64)	41 (18-54)
Geslacht, man (%)	65 (24%)	42 (29%)	12 (21%)
Leeftijd bij diagnose (range)	32 (11-63)	33 (12-55)	32 (17-50)
Gemiddelde ziekteduur na diagnose	9 (0-39)	9 (1-38)	8 (1-27)
Comorbiditeiten			
• Orgaantransplantatie/HIV (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
• Maligniteiten (%)	2 (1%)	1 (1%)	1 (2%)
Eerder gebruik van DMT (%)	241 (90%)	147 (100%)	58 (100%)
Aanhoudend DMT gebruik (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
EDSS score (SD)	3,69 (1,68)	3,58 (1,62)	3,65 (1,57)
ARR voor start natalizumab (nr. exacerbaties/nr. patiënten)	1,66 (445/268)	1,59 (234/147)	1,74 (101/58)

DMT: disease modifying treatment/ziektemodificerende behandeling

EDSS: Expanded Disability Status Scale; ARR: Annual Relapse Rate

IFN: interferon bèta; GA: glatirameer

Conclusie: De WAR concludeert uit deze patiëntenkenmerken dat de patiëntenpopulatie in TOP NL ernstiger is aangedaan dan in de registratiestudies. Dit blijkt uit de hogere EDSS score en ARR en is mogelijk het gevolg van de gemiddeld langere ziekteduur.

3.b. Doeltreffend gebruik in de klinische praktijk

De meeste patiënten (62%) hadden tenminste één behandeling met natalizumab gehad voordat ze instroomden in TOP. Nadat de patiënten waren ingestroomd in het uitkomstenonderzoek kreeg de

meerderheid van de patiënten elke vier weken natalizumab. In tabel 2 staat aangegeven hoeveel patiënten niet elke vier weken natalizumab kregen. Behalve bij de patiënten die eerder zijn behandeld met interferon bèta en glatirameer ligt het percentage dat in de afgelopen 6 maanden niet elke vier weken natalizumab kreeg, onder de 10%. De aanvrager heeft niet duidelijk gemaakt of ze natalizumab minder vaak of vaker dan elke vier weken kregen.

De aanbevolen dosering van natalizumab is een 300 mg intraveneus infuus gedurende 1 uur elke vier weken. Deze dosering is hetzelfde voor elke patiënt, waardoor er geen verschillen zijn in de doseringsschema's.

Volgens de bestaande richtlijnen kan natalizumab worden ingezet als tweedelijns behandeling voor RRMS bij patiënten die niet adequaat gereageerd hebben op de eerstelijns behandeling met interferon bèta en/of glatirameer. In de CBO richtlijn Multiple Sclerose wordt aangegeven dat natalizumab in aanmerking komt als tweedelijns behandeling als een patiënt met RRMS na behandeling met een interferon bèta en/of glatirameer nog steeds een hoge ziekteactiviteit heeft.⁶ De behandeling van de meerderheid van de patiënten in de TOP NL studie is in lijn met de aanbevelingen van het CBO, aangezien 90% van de deelnemende patiënten natalizumab na interferon bèta en/of glatirameer kregen. Zevenentwintig patiënten (10%) kregen natalizumab als eerstelijns behandeling vanwege een snel ontwikkelende progressieve ernstige aandoening. Deze indicatie wordt niet vergoed in Nederland, maar is wel door de EMA geregistreerd. Het Farmacotherapeutisch Kompas is strikter en stelt dat patiënten pas na behandeling met interferon bèta en glatirameer in aanmerking komen voor natalizumab.

Volgens de aanvrager is ongeveer 25-30% van alle patiënten die in Nederland behandeld worden met natalizumab geïncludeerd in TOP. Vanwege de ziekenhuizen die meedoen aan TOP zal ook de patiëntenpopulatie in TOP representatief zijn voor Nederland. Echter in een tweetal ziekenhuizen is er één patiënt geïncludeerd en bij acht ziekenhuizen zijn minder dan tien patiënten geïncludeerd. De meeste patiënten komen hierdoor uit een beperkt aantal ziekenhuizen.

Tabel 2 Gebruik van natalizumab voor deelname aan uitkomstenonderzoek

Gebruik	TOP NL (n=268)	TOP NL – na IFN of GA (n=147)	TOP NL- na IFN en GA (n=58)
Eerder gebruik DMT (%)	241 (90%)	147 (100%)	58 (100%)
Aanhoudend DMT gebruikt (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Gemiddeld aantal doseringen natalizumab voor inclusie in studie (range)	1,1 (0-3)	1,1 (0-3)	1,2 (0-3)
Aantal doseringen natalizumab voor inclusie in TOP (%)			
= 0	97 (38%)	55 (37%)	22 (38%)
= 1	76 (28%)	40 (27%)	15 (26%)
= 2	55 (21%)	34 (23%)	8 (14%)
= 3	40 (15%)	18 (12%)	13 (22%)
Aantal patiënten die niet elke maand natalizumab kregen:			
- op 6 maanden	11 (5%)	3 (2%)	0 (0%)
- tussen 6 en 12 maanden	8 (4%)	3 (3%)	1 (3%)
- tussen 12 en 18 maanden	16 (9%)	8 (8%)	6 (17%)
- tussen 18 en 24 maanden	6 (4%)	2 (3%)	2 (7%)
- tussen 24 en 30 maanden	3 (4%)	3 (9%)	-
- tussen 30 en 36 maanden	1 (2%)	-	-
Aantal patiënten in TOP na aantal maanden follow-up			
- met 6 maanden follow-up	238		
- met 12 maanden follow-up	204		
- met 18 maanden follow-up	173		
- met 24 maanden follow-up	136		
- met 30 maanden follow-up	70		
- met 36 maanden follow-up	43		

--: subgroep te klein voor een betrouwbare schatting

Conclusie: De WAR is van mening dat onvoldoende informatie over het werkelijk gebruik van natalizumab bij RRMS patiënten in de klinische praktijk is verzameld. Er zijn maar een beperkte hoeveelheid data over vooral het zorggebruik verzameld, waarbij ook ruim een derde van de patiënten de vragenlijsten niet heeft ingevuld.

3.c. Klinische effectiviteit

In tabel 3 worden de klinische resultaten van het uitkomstenonderzoek beschreven. De twee klinische uitkomstmaten zijn de EDSS en de ARR, die respectievelijk de ziekteprogressie en de ziektelast van de patiënt weergeven. Voor het gehele cohort was de gemiddelde EDSS redelijk stabiel over de jaren. De subgroep van patiënten die natalizumab kregen na interferon bèta en glatirameer hadden een lagere

gemiddelde EDSS op baseline dan de totale populatie. Daarna was de gemiddelde EDSS ook in deze subgroep relatief stabiel over de tijd. Daarom mag vanwege de aard van de EDSS worden geconcludeerd dat de EDSS score redelijk stabiel is over de tijd. Het is echter niet duidelijk of er uitvallers zijn die niet verder in TOP zijn meegenomen vanwege slechte respons of te hoge toxiciteit.

Tabel 3. Klinische effecten van natalizumab bij patiënten met RRMS

	TOP NL studie – totale populatie (n= 268)	TOP NL – na IFN of GA (n=147)	TOP NL – na IFN en GA (n = 58)
EDSS baseline (sd)	3,69 (1,68)	3,58 (1,62)	3,65 (1,57)
EDSS na 1 jaar (sd)	3,57 (1,83)	3,47 (1,74)	3,77 (1,82)
EDSS na 2 jaar (sd)	3,61 (1,74)	3,66 (1,76)	3,30 (1,60)
EDSS na 3 jaar (sd)	3,71 (1,87)	3,90 (1,83)	3,39 (1,71)
ARR baseline	1,66 (445/268)	1,59 (234/147)	1,74 (101/58)
ARR na 1 jaar in TOP	0,29 (73/250)	0,22 (30/137)	0,33 (17/53)
ARR na 2 jaar in TOP	0,20 (35/178)	0,19 (18/96)	0,28 (10/36)
ARR na 3 jaar in TOP	0,23 (25/109)	0,18 (10/57)	0,38 (9/24)

EDSS: Expanded Disability Status Scale; ARR: Annual Relapse Rate (aantal exacerbaties/totaal aantal patiënten)
sd: standaarddeviatie

Een andere manier om de progressie over de tijd te bepalen is te kijken naar de verandering in de EDSS score bij verschillende metingen. Aanhoudende verbetering wordt gedefinieerd als een verbetering op de EDSS score van tenminste een punt tussen de baseline meting en de meting na 6 maanden die tenminste 6 maanden aanhoudt. Aanhoudende verslechtering wordt gedefinieerd als een verslechtering van tenminste een punt tussen de baseline meting en de meting na 6 maanden die tenminste 6 maanden aanhoudt. Na 6 maanden verbeterden 40 patiënten (20%) en 7 patiënten (3%) verslechterden en de rest van de patiënten waren stabiel of verbeterden of verslechterden met 0,5 punt. De ARR voor het starten met natalizumab was 1,66 voor de gehele groep en 1,74 voor de subgroep van patiënten die natalizumab na interferon bèta en glatirameer kregen. In de subgroep van patiënten die eerder behandeld waren met interferon bèta of glatirameer daalde de ARR van 1,59 op baseline naar 0,22 na 1 jaar, naar 0,19 na 2 jaar en tenslotte naar 0,18 in jaar 3. De ARR daalde tot 0,29 na 1 jaar, tot 0,20 na 2 jaar en steeg lichtjes naar 0,23 na 3 jaar voor de gehele populatie en tot 0,33 na 1 jaar, 0,28 na 2 jaar en een stijging naar 0,38 na 3 jaar in de subgroep van natalizumab na interferon bèta en glatirameer.

3.d. Kwaliteit van leven

Gevolgen voor de kwaliteit van leven na behandeling met natalizumab zijn gemeten met behulp van de EQ-5D inclusief de EQ-5D-VAS. Daarnaast zijn er additionele data verzameld over de impact van MS op de kwaliteit van leven van de patiënt en verandering van kwaliteit van leven in de afgelopen 6 maanden. Data over kwaliteit van leven en zorggebruik zijn verzameld binnen de TOP NL Health Economics (HE) studie, die gestart is na een aanpassing aan het studieprotocol van de TOP studie. In totaal waren 197 van de 268 Nederlandse patiënten onderdeel van de TOP NL HE studie. Daarvan heeft ruim een kwart van de patiënten de vragenlijst over kwaliteit van leven niet ingevuld. De aanvrager geeft aan de reden hiervan niet te weten, ook omdat de patiënt zelf beslist om de vragenlijsten wel of niet in te vullen. In een extra analyse laat de aanvrager zien dat leeftijd, geslacht, leeftijd bij diagnose, aantal jaren diagnose, EDSS score en ARR niet significant verschillen tussen de responders en niet-responders. In tabel 4 staan de resultaten van de metingen op baseline, na 6 maanden, na 12 maanden, na 18 maanden en 24 maanden. Voor de subgroepen zijn de resultaten van de EQ-5D inclusief de EQ-5D-VAS tot na 12 maanden gerapporteerd. Volgens de aanvrager werden daarna de aantallen te klein om goed onderbouwde resultaten te kunnen laten zien.

Tabel 4. Resultaten kwaliteit van leven Nederlandse patiënten met RRMS

	TOP NL HE – totale populatie (n=197)	TOP NL HE – na IFN of GA (n=84)	TOP NL HE – na IFN en GA (n=28)
Utiliteiten ¹			
Baseline	0,73; 0,07-1,00 (0,19)	0,76; 0,18-1,00 (0,18)	0,68; 0,07 -0,89 (0,17)
Na 6 maanden	0,78; 0,02-1,00 (0,17)	0,78 ; 0,17-1,00 (0,17)	0,79 ; 0,65-1,00 (0,11)
Na 12 maanden	0,73; -0,03-1,00 (0,21)	0,78; -0,03-1,00 (0,17)	0,70; 0,07-1,00 (0,23)
Na 18 maanden	0,75; 0,07-1,00 (0,21)		
Na 24 maanden	0,75; 0,13-1,00 (0,21)		
Kwaliteit van leven (VAS) ¹			
Baseline	66,2; 20-100 (14,8)	68,1; 30-100 (13,5)	64,2; 20-90 (14,6)
Na 6 maanden	70,3; 30-100 (14,4)	72,4; 39-100 (12,9)	65,1; 30-96 (14,3)
Na 12 maanden	69,2; 5-100 (16,3)	70,8; 35-100 (12,2)	65,1; 5-99 (20,9)
Na 18 maanden	69,3; 5-100 (15,6)		
Na 24 maanden	71,0; 40-95 (11,7)		
Impact MS op kwaliteit van			

leven ² (n=143)	
Grote impact	43 (30%)
Matige impact	74 (52%)
Kleine impact	22 (15%)
Geen impact	4 (3%)
Verandering in kwaliteit van leven: baseline ³ (n=144)	
Verbeterd	13 (9%)
Geen verandering	54 (38%)
Verslechterd	77 (53%)
Verandering in kwaliteit van leven: na 6 maanden ³ (n=127)	
Verbeterd	46 (36%)
Geen verandering	69 (54%)
Verslechterd	12 (10%)
Verandering in kwaliteit van leven: na 12 maanden ³ (n=111)	
Verbeterd	20 (18%)
Geen verandering	77 (69%)
Verslechterd	14 (13%)
Verandering in kwaliteit van leven: na 18 maanden ³ (n=85)	
Verbeterd	16 (19%)
Geen verandering	57 (67%)
Verslechterd	12 (14%)
Verandering in kwaliteit van leven: na 24 maanden ³ (n=62)	
Verbeterd	7 (11%)
Geen verandering	48 (77%)
Verslechterd	7 (11%)

¹ Gemiddelde; range (standaarddeviatie)

² Alles omvattend, hoeveel effect heeft MS naar je gevoel op uw kwaliteit van leven?

³ Is in de afgelopen 6 maanden uw kwaliteit van leven verbeterd, hetzelfde gebleven of verslechterd?

De EQ-5D scores zijn gebruikt om utiliteiten te berekenen. De aanvrager geeft aan dat dit is gedaan met behulp van het Nederlandse tarief.⁸ De gemiddelde utiliteit op baseline bij de gehele populatie was 0,73, 0,76 bij de subgroep van natalizumab na interferon bèta of glatirameer en 0,68 bij de subgroep waarbij natalizumab na interferon bèta en glatirameer werd gegeven. In zowel de totale populatie als de twee subgroepen steeg de utiliteit na 6 maanden tot 0,78 en 0,79 respectievelijk. In de subgroep met natalizumab na behandeling met interferon bèta en glatirameer daalde de utiliteit tot 0,70 na 12 maanden maar die waarde is hoger dan op baseline. Bij de eerste subgroep bleef de utiliteit gelijk na 12 maanden. Echter in de totale populatie daalde de utiliteit na 12 maanden naar 0,73 wat gelijk is aan de waarde op baseline. De scores op de VAS bleven bij de twee subgroepen vrijwel constant gedurende de eerste 12 maanden. Bij de totale populatie was er wel eerst een lichte stijging te zijn na 6 maanden, maar daarna daalde de score weer. De vragen over algemene kwaliteit van leven dienen volgens de aanvrager ter ondersteuning van de metingen met de EQ-5D en de EDSS. Ruim een derde gaf na 6 maanden aan dat hun kwaliteit van leven was verbeterd en daarna gaven 18%, 19% en 11% van de mensen na respectievelijk 12, 18 en 24 maanden aan dat hun kwaliteit van leven was verbeterd. Echter het overgrote deel van de patiënten gaf aan dat hun kwaliteit van leven niet was veranderd in de afgelopen 6 maanden.

Conclusie: De WAR is van oordeel dat de utiliteiten en kwaliteit van leven gegevens voldoende inzichtelijk zijn gemaakt.

3.e. Kosten/zorggebruik

In het uitkomstenonderzoek zijn er data verzameld over hospitalisatie en bezoek aan de eerste hulp (directe medische kosten) en werk en ziekteverzuim (indirecte kosten) door middel van vragenlijsten over zorggebruik die elke zes maanden bij controlebezoek werden afgenomen. Deze vragenlijsten zijn alleen afgenomen binnen de TOP NL HE studie. Ruim 30% van de patiënten in de TOP NL HE studie heeft deze vragenlijsten niet ingevuld.

Tabel 5. Werk en ziekteverzuim bij Nederlandse patiënten met RRMS

TOP NL HE studie (n=197)	
Werkzaam voor diagnose MS (n=146)	136 (93%)
Momenteel werkzaam – baseline (n=142)	56 (39%)
Momenteel werkzaam – na 6 maanden (n=127)	51 (40%)
Momenteel werkzaam – na 12 maanden (n=113)	41 (36%)
Momenteel werkzaam – na 18 maanden (n=87)	33 (40%)
Momenteel werkzaam – na 24 maanden (n=63)	18 (29%)
Ziekteverzuim op baseline (n=55)	
0 dagen	11 (20%)
< 1 week	8 (15%)
1-2 weken	13 (24%)
2-4 weken	5 (9%)
> 4 weken	18 (33%)
Ziekteverzuim na 6 maanden (n=45)	
0 dagen	29 (64%)
< 1 week	8 (18%)
1-2 weken	1 (2%)
2-4 weken	4 (9%)
> 4 weken	3 (7%)
Ziekteverzuim na 12 maanden (n=39)	
0 dagen	28 (72%)
< 1 week	4 (10%)
1-2 weken	2 (5%)
2-4 weken	2 (5%)
> 4 weken	3 (8%)
Ziekteverzuim na 18 maanden (n=28)	
0 dagen	19 (68%)
< 1 week	3 (11%)
1-2 weken	1 (4%)
2-4 weken	1 (4%)
> 4 weken	4 (14%)
Ziekteverzuim na 24 maanden (n=17)	
0 dagen	14 (82%)
< 1 week	1 (6%)
1-2 weken	0 (0%)
2-4 weken	0 (0%)
> 4 weken	1 (6%)

In tabel 5 is te zien dat het overgrote deel van de patiënten (93%) voordat de diagnose MS werd gesteld een betaalde baan had. Op baseline was 39% van de patiënten werkzaam en dit percentage bleef tot de meting op 24 maanden redelijk constant. Het is echter onduidelijk waarom patiënten niet werkzaam waren, maar dit is ook niet gevraagd door de aanvrager. Het ziekteverzuim als gevolg van gezondheidsproblemen vanwege MS daalde gedurende de follow-up. Daarnaast is het percentage patiënten dat helemaal geen ziekteverzuim had als gevolg van MS in de afgelopen 6 maanden gestegen, waarbij er wel rekening mee moet worden gehouden dat het hier om kleine aantallen patiënten gaat.

In tabel 6 staat aangegeven hoeveel patiënten er bij elke meting in de afgelopen 6 maanden gehospitaliseerd zijn geweest of de spoedeisende hulp hebben bezocht in de afgelopen 3 maanden vanwege algemene of MS gerelateerde gezondheidsproblemen. Dit wordt aangegeven voor zowel de totale populatie in de TOP NL HE studie als voor de twee subgroepen. Het is echter onduidelijk hoeveel patiënten er in de loop van tijd nog overbleven in de diverse subgroepen.

Tabel 6. Hospitalisatie en bezoek aan de spoedeisende hulp

	TOP NL HE studie – totale populatie (n = 197)	TOP NL HE – na IFN of GA (n=82)	TOP NL HE – na IFN en GA (n=26)
Hospitalisatie algemene gezondheid ¹ – baseline (n = 138)			
0 keer	116 (84%)	73 (89%)	22 (85%)
1-2 keer	17 (12%)	6 (7%)	4 (16%)
3-6 keer	5 (3%)	3 (3%)	0 (0%)
Hospitalisatie algemene gezondheid ¹ – 6 maanden (n= 124)			

2012134325 Uitkomstenonderzoek natalizumab (Tysabri®) bij relapsing remitting multiple sclerose

0 keer	115 (93%)	69 (95%)	20 (91%)
1-2 keer	9 (7%)	4 (5%)	2 (10%)
Hospitalisatie algemene gezondheid ¹ – 12 maanden (n= 111)			
0 keer	105 (95%)	65 (94%)	18 (100%)
1-2 keer	6 (6%)	4 (5%)	0 (100%)
Hospitalisatie algemene gezondheid ¹ – 18 maanden (n= 82)			
0 keer	76 (93%)	44 (94%)	14 (82%)
1-2 keer	6 (7%)	3 (6%)	3 (18%)
Hospitalisatie algemene gezondheid ¹ – 24 maanden (n= 62)			
0 keer	60 (97%)	39 (100%)	10 (83%)
1-2 keer	2 (3%)	0 (0%)	2 (17%)
Hospitalisatie MS gerelateerde redenen ² - baseline (n =140)			
0 keer	74 (53%)	51 (62%)	10 (38%)
1-2 keer	57 (41%)	27 (33%)	13 (50%)
3-6 keer	9 (7%)	4 (4%)	3 (12%)
Hospitalisatie MS gerelateerde redenen ² - 6 maanden (n= 125)			
0 keer	108 (85%)	66 (92%)	16 (70%)
1-2 keer	6 (5%)	2 (3%)	2 (9%)
3-6 keer	11 (9%)	4 (5%)	5 (21%)
Hospitalisatie MS gerelateerde redenen ² - 12 maanden (n= 110)			
0 keer	95 (86%)	61 (88%)	15 (79%)
1-2 keer	8 (7%)	4 (6%)	2 (11%)
3-6 keer	6 (6%)	4 (6%)	1 (5%)
12 keer	1 (1%)		1 (5%)
Hospitalisatie MS gerelateerde redenen ² - 18 maanden (n= 83)			
0 keer	72 (87%)	41 (85%)	14 (82%)
1-2 keer	5 (6%)	4 (8%)	1 (6%)
3-6 keer	6 (7%)	3 (6%)	2 (12%)
Hospitalisatie MS gerelateerde redenen ² - 24 maanden (n= 63)			
0 keer	57 (92%)	38 (100%)	10 (83%)
1-2 keer	2 (3%)	0 (0%)	1(8%)
3-6 keer	3 (5%)	0 (0%)	1(8%)
12 keer	1 (1%)	0 (0%)	
Bezoek aan spoedeisende hulp algemene gezondheid ³ – baseline (n=136)			
0 keer	122 (90%)	72 (90%)	23 (92%)
1 – 2 keer	14 (10%)	8 (10%)	2 (8%)
Bezoek aan spoedeisende hulp algemene gezondheid ³ – 6 maanden (n=123)			
0 keer	120 (98%)	70 (97%)	22 (100%)
1 – 2 keer	3 (2%)	2 (3%)	0 (0%)
Bezoek aan spoedeisende hulp algemene gezondheid ³ – 12 maanden (n=111)			
0 keer	108 (97%)	67 (97%)	18 (100%)
1 – 2 keer	3 (3%)	2 (3%)	0 (0%)
Bezoek aan spoedeisende hulp algemene gezondheid ³ – 18 maanden (n=84)			
0 keer	83 (99%)	49 (100%)	16 (94%)
1 – 2 keer	1 (1%)	0 (0%)	1 (6%)
Bezoek aan spoedeisende hulp algemene			

2012134325 Uitkomstenonderzoek natalizumab (Tysabri®) bij relapsing remitting multiple sclerose

gezondheid ³ – 24 maanden (n=60)			
0 keer	58 (97%)	36 (95%)	12 (100%)
1 – 2 keer	2 (3%)	2 (5%)	0 (0%)
Bezoek aan spoedeisende hulp MS gerelateerd ⁴ – baseline (n=137)			
0 keer	126 (92%)	76 (95%)	23 (89%)
1-2 keer	10 (7%)	3 (3%)	3 (11%)
3 keer	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Bezoek aan spoedeisende hulp MS gerelateerd ⁴ – 6 maanden (n=123)			
0 keer	120 (98%)	72 (100%)	21 (91%)
3 keer	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
6 keer	1 (1%)	0 (0%)	2 (9%)
Bezoek aan spoedeisende hulp MS gerelateerd ⁴ – 12 maanden (n=110)			
0 keer	107 (97%)	67 (99%)	17 (94%)
1-2 keer	3 (3%)	1 (1%)	1 (6%)
Bezoek aan spoedeisende hulp MS gerelateerd ⁴ – 18 maanden (n=84)			
0 keer	82 (98%)	48 (98%)	16 (94%)
1-2 keer	2 (2%)	1 (2%)	1 (6%)
Bezoek aan spoedeisende hulp MS gerelateerd ⁴ – 24 maanden (n=60)			
0 keer	60 (100%)	38 (100%)	12 (100%)

¹ Hoe vaak bent u in de afgelopen 6 maanden gehospitaliseerd voor algemene gezondheidsklachten?

² Hoe vaak bent u in de afgelopen 6 maanden gehospitaliseerd voor MS gerelateerde klachten?

³ Hoe vaak bent u naar de spoedeisende hulp geweest in de afgelopen 3 maanden voor algemene gezondheidsklachten?

⁴ Hoe vaak bent u naar de spoedeisende hulp geweest in de afgelopen 3 maanden voor MS gerelateerde klachten?

Het percentage patiënten dat geen enkele keer in het ziekenhuis was opgenomen in de afgelopen 6 maanden steeg gedurende de follow-up. Dezelfde trend is terug te vinden in de hospitalisatie als gevolg van MS gerelateerde klachten. Het gaat hier echter om een relatief klein aantal patiënten (na 24 maanden, 63 patiënten). Daarnaast is niet gevraagd hoe lang de patiënten waren gehospitaliseerd wat ook volgens de aanvrager een impact heeft op de directe medische kosten.

Het percentage patiënten dat een bezoek bracht aan spoedeisende hulp vanwege algemene gezondheidsklachten daalde gedurende de follow-up, namelijk van 11% bij de baseline meting tot 2 a 3% gedurende de follow-up. Deze daling was ook te zien bij bezoek aan de spoedeisende hulp vanwege MS gerelateerde klachten. Op baseline had 8% van de patiënten een bezoek aan de spoedeisende hulp gebracht en dit daalde daarna naar 2% tot 3%.

Discussie: Er is nog veel onduidelijkheid over de data over zorggebruik in het uitkomstenonderzoek. Een substantieel deel van de patiënten heeft de vragenlijst niet ingevuld. Het is niet duidelijk of deze groep non-responders verschilt van de groep waarvan de gegevens wel bekend zijn. Daarnaast is het niet duidelijk hoe lang een eventuele hospitalisatie of het ziekteverzuim heeft geduurd, terwijl de aanvrager zelf ook aangeeft dat dit belangrijke informatie is. De data over hospitalisatie zijn over de afgelopen 6 maanden en de data over bezoek aan de spoedeisende hulp zijn over de afgelopen 3 maanden. De aanvrager heeft deze verschillen in de 'recall' periode niet verduidelijkt. .

Conclusie: De WAR is van oordeel dat de kosten onvoldoende onderbouwd zijn. Zo zijn er geen gegevens verzameld zijn over hoeveel dagen patiënten in het ziekenhuis hebben doorgebracht en hoe lang de patiënten van hun werk verzuimd hebben. Daarnaast zijn er ook geen gegevens verzameld over de bijwerkingen en de daarbij behorende kosten.

3.f. Eindconclusie resultaten uitkomstenonderzoek

De WAR is van oordeel dat de resultaten van het uitkomstenonderzoek voldoende is onderbouwd, waarbij wel een aantal onderdelen verder hadden moeten worden toegelicht. Het gaat hierbij om de volgende punten:

- De patiënten in de TOP NL hadden een langere ziekteduur, hadden gemiddeld een hogere EDSS score en een hogere ARR dan de patiënten in de registratiestudies. De aanvrager geeft niet aan of dit gevolgen heeft voor de effecten van behandeling met natalizumab.

- In de TOP NL studie zijn er in totaal 268 patiënten geïncludeerd terwijl er ongeveer 900 patiënten in Nederland werden behandeld met natalizumab. Het is onduidelijk of de patiënten in de TOP NL studie representatief zijn voor Nederland.
- In de TOP NL HE studie heeft ongeveer 25% tot 30% van de patiënten de vragenlijsten over kwaliteit van leven en zorggebruik niet ingevuld. Dit is een substantiële groep waardoor relevante gegevens ontbreken. Echter er zijn geen verschillen op baseline tussen de groep patiënten die wel de vragenlijsten heeft ingevuld en de groep die deze niet heeft ingevuld.
- De data over zorggebruik (hospitalisatie en bezoek aan spoedeisende hulp) en verzuim zoals verzameld in het uitkomstenonderzoek is niet goed te gebruiken vanwege de beperkte data en het gebrek aan details die nodig zijn om de kosten te schatten.

4. Methoden kosteneffectiviteitsanalyse

4.a. Analyse techniek

In de farmaco-economische evaluatie wordt gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse. De aanvrager geeft aan dat de ziekte zelf en de ernst van de ziekte een significante impact hebben op de kwaliteit van leven van de patiënten. Vanwege de invloed van de behandeling op ziekteprogressie en aantal exacerbaties zal er ook een invloed zijn op de kwaliteit van leven en utiliteiten van de patiënten. De gekozen analyse techniek is in lijn met wat op t=0 met de CFH is overeengekomen.

4.b. Studieperspectief

De aanvrager gaat in de base case analyse uit van het maatschappelijk perspectief, waarin zij zowel de directe medische kosten, directe niet-medische kosten en indirecte niet-medische kosten hebben meegenomen.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in het gebruikte perspectief.

4.c. Vergelijkende behandeling

De kosteneffectiviteit is door de aanvrager geëvalueerd in drie verschillende subgroepen:

- natalizumab na eerdere behandeling met interferon bèta of glatirameer (subgroep 1 en 2)
- natalizumab na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer (subgroep 3)

Na interferon bèta of glatirameer

Bij de patiënten die eerder met interferon bèta zijn behandeld was de vergelijkende behandeling glatirameer. Bij de patiënten die eerder met glatirameer zijn behandeld was de vergelijkende behandeling interferon bèta.

Na interferon bèta en glatirameer

Volgens het expertpanel bestaande uit vier Nederlandse neurologen, werden patiënten voordat natalizumab op de markt kwam verder behandeld met of interferon bèta of beste ondersteunende zorg. Mitoxantron werd door het expertpanel genoemd als een andere potentiële optie, echter vanwege het gebrek aan data over mitoxantron als derdelijns behandeling is deze optie niet meegenomen. Daarom zijn interferon bèta en beste ondersteunende zorg gebruikt als vergelijkende behandeling. In het FT-rapport is er bij deze subgroep vergeleken met fingolimod met de conclusie dat natalizumab en fingolimod een therapeutische gelijke waarde hebben. Er zijn echter nog niet genoeg (observationale) data, omdat fingolimod nog maar betrekkelijk kort (sinds maart 2012) beschikbaar is in Nederland waardoor er nog relatief weinig patiënten worden behandeld met fingolimod met ook nog een beperkte follow-up duur.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de vergelijkende behandelingen.

4.d. Tijdshorizon

In de base case analyse is gekozen voor een tijdshorizon van 30 jaar. Deze tijdsduur is volgens de aanvrager lang genoeg om de effecten en kosten van de ambulante fase van MS te vangen. In het t=0 dossier was de tijdshorizon 20 jaar, maar de aanvrager geeft aan dat een tijdshorizon van 30 jaar de levenslange horizon beter aangeeft. Dit hangt samen met de gemiddelde leeftijd van 41 jaar van de patiënten die instromen in het model. De aanvrager geeft daarnaast aan dat een tijdshorizon van 50 jaar de ICER niet beïnvloed. Echter deze analyse is niet meegeleverd.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen tijdshorizon, maar vindt het jammer dat de analyses met een tijdshorizon van 50 jaar niet is aangeleverd.

4.e. Studiepopulatie

Voor de farmaco-economische analyse is er gebruik gemaakt van observationele data in plaats van pivotal RCT data, omdat 94% van de patiënten in de AFFIRM studie niet eerder behandeld was met interferon bèta of glatirameer en de patiënten in de SENTINEL studie naast natalizumab ook behandeld werden met interferon bèta.^{4, 5} Als uitgangspunt zijn de data uit de TOP NL studie gebruikt en daarnaast worden er data uit andere observationele studies gebruikt. Voor de baselinekarakteristieken, zoals leeftijd en geslacht, van de patiënten is er uitgegaan van de TOP NL studie. Effectiviteitsgegevens over de behandeling met natalizumab zijn afkomstig uit de TOP GLOBAL studie vanwege de grotere patiëntenaantallen dan de TOP NL studie. Het doel van de TOP GLOBAL studie is om de impact van de behandeling met natalizumab op ziekteactiviteit en ziekteprogressie en de veiligheid van natalizumab te bepalen. De oorspronkelijke follow-up duur was 5 jaar, maar is door de fabrikant verlengd naar 10 jaar. Data over de vergelijkende behandelingen (interferon bèta en glatirameer) zijn afkomstig uit MSBase.³ MSBase is een doorlopende, internationale, longitudinale, observationele registratie waarbij neurologen uit de hele wereld data kunnen aanleveren. MSBase is gestart in 2004 en bevat ziektegerelateerde informatie van 21.348 patiënten (mei 2013) die een MS kliniek bezoeken uit 28 landen. Een belangrijk kenmerk van observationele studies is dat er geen randomisatie heeft plaatsgevonden waardoor de verschillende patiëntengroepen kunnen verschillen in karakteristieken wat kan leiden tot selectiebias en confounding bij de analyse. Aangezien er alleen gebruikt wordt gemaakt van observationele data heeft de aanvrager gebruik gemaakt van propensity score matching om de patiënten uit de TOP Global studie en de MSBase met elkaar te vergelijken. Voor elke individuele patiënt is er een propensity score berekend die de waarschijnlijkheid aangeeft aan de hand van de baselinekarakteristieken dat een patiënt zal worden behandeld met natalizumab. Deze score is verkregen met behulp van een logistische regressie waarin het ontvangen van natalizumab de uitkomstvariabele was en de baselinekarakteristieken (leeftijd, geslacht, ziekte duur, behandelduur, vorige behandelingen, EDSS en ARR) de verklarende variabelen waren. Patiënten van elke behandelarm zijn daarna gematcht op een 1:1 basis, waarbij er gebruik is gemaakt van een 5 tot 1 'digit' matching algoritme om patiëntenparen te identificeren met behulp van overeenkomende propensity scores. Daarbij is er een caliper met een breedte van 0,01 gebruikt voor elke match. Met een caliper breedte wordt het maximale verschil in propensity scores tussen gematchte patiënten weergegeven. Gematchte paren zijn geëvalueerd met baseline restricties (start van de behandeling vanaf januari 2007, omdat dit de startdatum is van TOP Global) en zonder baseline restricties. Volgens de aanvrager waren er in beide gevallen geen verschillen in baselinekarakteristieken, omdat de match zonder baseline restricties resulteerde in grotere groepen is deze benadering gebruikt voor de analyses. De aanvrager heeft de baselinekarakteristieken van de gematchte patiënten toegevoegd aan het dossier. Hieruit blijkt inderdaad dat de groepen op baselinekarakteristieken niet statistisch significant verschillen. In subgroep 1 (eerder behandeld met interferon bèta) zijn 578 patiënten uit TOP Global gematcht met evenveel patiënten uit MSBase, in subgroep 2 (eerder behandeld met glatirameer) zijn 165 uit TOP Global gematcht met 165 patiënten uit MSBase en in subgroep 3 (eerder behandeld met interferon bèta en glatirameer) zijn in totaal 176 patiënten uit TOP Global gematcht. Tenslotte heeft de aanvrager de baselinekarakteristieken van de patiënten uit de TOP NL studie vergeleken met de patiënten in de TOP Global studie. Bij deze vergelijking waren drie statistisch significante verschillen te zien. De gemiddelde leeftijd en de mediane EDSS score is bij de TOP NL (40,7 jaar en 4,0) populatie hoger dan in de TOP Global studie (37,2 jaar en 3,5), Daarnaast is de gemiddelde ARR in de TOP NL studie (1,7) weer lager dan in de TOP Global studie (2,0). Deze verschillen zullen volgens de aanvrager geen effect hebben op de effectiviteit van natalizumab. Het is echter niet duidelijk in hoeverre er rekening is gehouden met het gegeven dat de patiënten in beide databases uit verschillende landen van over de hele wereld komen. Vanwege verschillen in behandelprotocollen, vergoedingsstatus van geneesmiddelen en de verkrijgbaarheid van geneesmiddelen zullen er tussen de landen praktijkvariatie bestaan. Deze praktijkvariatie kan grote invloed hebben op de behandeling en de effectiviteit van de behandeling.

Discussie: Vanwege het gebrek aan geschikte RCTs heeft de aanvrager gebruik gemaakt van observationele studies. Om de data te matchen heeft de aanvrager gebruik gemaakt van propensity scores. Echter een aantal gemaakte keuzes hierbij zijn niet of nauwelijks onderbouwd

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen studiestudiepopulatie, maar vindt de uitleg over hoe de observationele studies zijn gematcht vrij summier. Zo zijn de keuzes die gemaakt zijn niet of nauwelijks uitgelegd. Daarbij is het onduidelijk of er rekening is gehouden met het internationale karakter van de gebruikte databases.

4.f. Uitkomstmaten

De uitkomstmaten in het model zijn de volgende: ziekteprogressie gemeten met EDSS scores, aantal exacerbaties, stopkansen, utiliteiten en mortaliteit.

Effectiviteit

Data over EDSS scores, aantal exacerbaties en stopkansen bij natalizumab en de vergelijkende behandelingen zijn uit de twee observationele databases gehaald, zijnde TOP GLOBAL en MSBase.³ De ziekteprogressie van een patiënt wordt gemodelleerd door een matrix van jaarlijkse transitiekansen. De observationele studies hebben twee jaar follow-up data, maar voor de subgroep van patiënten die eerder zijn behandeld met interferon bèta of glatirameer zijn er drie jaar follow-up data beschikbaar. Deze follow-up data zijn daarna gebruikt om EDSS transitie matrices te maken (0-1 jaar transitie matrix en een 1-2 jaar transitie matrix). Om het behandelingseffect na jaar 2 te bepalen werden de data geëxtrapoleerd. Het is echter niet duidelijk hoe deze extrapolatie is gedaan. Lange termijn data van de STRATA studie (lange termijn verlenging van de registratiestudie) suggereren dat 4,5 jaar behandelen met natalizumab leidt tot een aanhoudend effect op de ARR en EDSS score.⁹ Daarom is de aanname gedaan dat het behandelingseffect in jaar 2 hetzelfde is in de daaropvolgende jaren waarin de patiënt nog behandeld wordt. Eenzelfde aanname is gedaan voor de vergelijkende behandelingen. Beide aannames worden gesteund door het expertpanel. Het effect van de behandeling op de ARR is meegenomen in het model als een relatief risico. Dit risico is berekend met behulp van de ARR in het eerste jaar van behandeling en de ARR op baseline. Bij patiënten die worden behandeld is aangenomen dat de ARR constant is. De stopkansen zijn gebaseerd op observationele studie data. Data over stopkansen zijn niet beschikbaar na 4 jaar behandeling en daarom is er aangenomen dat deze kansen constant over de tijd zijn na 4 jaar.

Utiliteiten

De utiliteiten voor zowel RRMS als secondary progressive multiple sclerose (SPMS) zijn gebaseerd op een recente Nederlandse kosten van ziekte studie.¹⁰ Hiervoor is gekozen omdat er beperkte EQ-5D data beschikbaar zijn uit de TOP NL studie. In de Nederlandse 'kosten van ziekten' is kwaliteit van leven bepaald met de EQ-5D, waarbij er gebruik is gemaakt van het Britse tarief om de utiliteiten te berekenen. De utiliteiten uit de Nederlandse kosten van ziekte studie zijn terug te vinden in tabel 7. Disutiliteiten gerelateerd aan exacerbaties, bijwerkingen en toediening van medicijnen zijn gebaseerd op andere bronnen. Door de aanvrager is de aanname gedaan dat de utiliteiten voor SPMS patiënten gelijk is aan die van RRMS patiënten. Deze aanname is gedaan vanwege een gebrek aan data over de utiliteiten in de SPMS patiëntengroep. De utiliteiten uit de Nederlandse TOP NL studie zijn gebruikt in een scenarioanalyse, omdat de patiëntenaantallen per EDSS score laag waren.

Tabel 7. Utiliteiten gebruikt in het Markov model afkomstig uit studie Karampampa et al. 2013¹⁰

EDSS scores	Gemiddelde	95% BI
EDSS 0-1	0,744	0,703-0,785
EDSS 2	0,744	0,703-0,785
EDSS 3	0,744	0,703-0,785
EDSS 4	0,59	0,547-0,632
EDSS 5	0,59	0,547-0,632
EDSS 6	0,59	0,547-0,632
EDSS 7	0,293	0,199-0,416
EDSS 8-9	0,293	0,199-0,416

De lage en hoge waarde in de PSA zijn gebaseerd op de 95% betrouwbaarheidsintervallen en is er uitgegaan van een bèta distributie.

De disutiliteit voor een exacerbatie is geschat op 0,5 en de duur van een exacerbatie is 46 dagen.¹¹ Het is daarbij wel mogelijk om meerdere exacerbaties per jaar te hebben. De disutiliteiten voor ernstige bijwerkingen gebaseerd op expert opinie zijn terug te vinden in tabel 8. Aangezien de behandelingen met natalizumab, interferon bèta en glatirameer verschillende bijwerkingen geven en op een andere manier worden toegediend, is er door de aanvrager gebruik gemaakt van een behandelings specifieke disutiliteit. Deze disutiliteit per patiënt per jaar was 0,007 (natalizumab), 0,047 (interferon bèta) en 0,013 (glatirameer). De berekening en de aannames zijn terug te vinden in tabel 8a. In de berekening is er aangenomen dat 30% van de patiënten die worden behandeld met interferon bèta last krijgt van bijwerkingen, 20% van de patiënten die worden behandeld met glatirameer en 10% van de patiënten die worden behandeld worden met natalizumab. Het gaat hierbij ook om bijwerkingen gerelateerd als gevolg van de injectie (interferon bèta en glatirameer) en het infuus (natalizumab). Er zijn echter geen gegevens over de ernst of de hanteerbaarheid van de bijwerkingen.

Tabel 8a. Disutiliteiten vanwege bijwerkingen¹²

	Glatirameer	Interferon bèta	Natalizumab ¹
Disutiliteit per gebeurtenis	0,066	0,156	0,066 ²
Frequentie gebeurtenis	0,20	0,30	0,5 * glatirameer
Disutiliteit per patiënt	0,013	0,047	0,007
Verdeling	bèta	bèta	bèta

¹ Deze disutiliteit is bovenop de disutiliteit die wordt meegenomen voor zeldzame bijwerkingen

² Aanname dat de disutiliteit per gebeurtenis bij natalizumab hetzelfde is als bij glatirameer

De disutiliteiten die het gevolg zijn van de bijwerkingen van natalizumab worden meegenomen indien de bijwerking optreedt. Deze disutiliteiten zijn te vinden in tabel 8b.

Tabel 8b. Geschatte disutiliteit per bijwerking van natalizumab

Bijwerking	Daling in utiliteit tijdens event	Duur van bijwerking	Jaarlijkse disutiliteit per patiënt die bijwerkingen ervaart	Bron
Overgevoeligheid of netelroos	0,25	1 week	0,005	Expert opinie
Anafylactoïde of anafylactische reactie	1,00	1 week	0,019	Expert opinie
Urinerweginfectie	0,10	2 week	0,004	Expert opinie
Nasofaryngitis	0,10	2 week	0,004	Expert opinie/aanname
PML	0,8	2 maanden	0,13	Expert opinie

PML: progressieve multifocale leuko-encefalopathie
In de PSA is er uitgegaan van een bèta distributie

Mortaliteit

De geslachts- en leeftijds specifieke mortaliteit gegevens zijn afkomstig van het CBS. Deze sterftcijfers zijn aangepast met behulp van een multiplier om te corrigeren voor de impact van MS. Dit is gedaan met behulp van de EDSS score, waarbij een milde EDSS score (0-3) een multiplier heeft van 1,6, een matige EDSS score (4-6) een multiplier heeft gekregen van 1,84 en een ernstige EDSS score (>7) een multiplier heeft van 4,44.¹³

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen uitkomstmaten. Echter de voorkeur gaat uit naar het gebruik van het Nederlandse tarief in plaats van het Britse tarief voor het berekenen van de utiliteiten.

4.g. Kosten

In de analyse zijn de directe medische kosten, de directe niet-medische kosten en de indirecte niet-medische kosten meegenomen. De kosten zijn bepaald voor het jaar 2012/2013. Kosten uit eerdere jaren zijn geïndexeerd naar het jaar 2012 omdat volgens de aanvrager de indexcijfers voor 2013 nog niet beschikbaar waren. Bij het gebruik van tarievenlijsten zijn de kosten afkomstig uit jaar 2011, die vervolgens zijn geïndexeerd naar 2012. In het model werden de volgende kosten meegenomen:

- kosten gerelateerd aan de EDSS score (inclusief directe medische kosten (geen medicijnkosten), directe niet-medische kosten en indirecte kosten
- kosten van een exacerbatie
- kosten van behandeling (kosten van medicijnen, kosten van aflevering en toediening)
- monitoring kosten
- kosten gerelateerd aan de behandeling van serieuze bijwerkingen

EDSS gerelateerde kosten: De kosten gerelateerd aan de EDSS score zijn volgens de aanvrager gebaseerd op een Nederlandse kosten van ziekte studie.¹⁰ Het doel van deze studie was om de kosten en kwaliteit van leven gerelateerd aan ziekte-ernst en progressie van Nederlandse patiënten met MS te verzamelen. In totaal 263 patiënten uit zeven MS centra hebben een elektronische vragenlijst ingevuld. Naast aandacht voor gegevens over de ziekte (type MS, exacerbaties, niveau van functioneren), waren er ook vragen over het medische en niet-medische zorggebruik, werkverzuim, arbeidsongeschiktheid en informele zorg en kwaliteit van leven. Jaarlijks gemiddelde totale kosten (en verdeling van kosten in categorieën) en utiliteiten werden daarmee berekend. De aanvrager geeft aan dat ze voor de meest recente Nederlandse kosten van ziekten data hebben gekozen, omdat die de meest recente kosten weergeven. Daarnaast is er in de studie van Karampampa et al. een poging gedaan om een representatieve patiëntenpopulatie te selecteren.¹⁰ De kosten uit de studie van Karampampa zijn geïndexeerd naar 2012 en zijn terug te vinden in tabel 9. Hierbij valt wel op dat er geen kosten per EDSS score wordt gerapporteerd, maar van EDSS scores 0-3, van 4-6 en van 7-9. Bij de directe medische kosten zijn de kosten van de MS behandeling (medicijnkosten) afgetrokken, omdat deze per behandeling verschillen. Het is echter volgens de aanvrager uit de publicatie niet duidelijk op welke manier de productiviteitsverliezen zijn berekend. De aanvrager neemt aan dat hiervoor de 'human capital approach' is gebruikt aangezien ook de kosten gerelateerd aan arbeidsongeschiktheid zijn meegenomen in de studie. De aanvrager heeft er daarom in het model alleen de kosten van ziekteverzuim meegenomen, waarbij de kosten in lijn met de kostenhandleiding zijn vermenigvuldigd met 0,8. Daarnaast is er aangenomen dat de kosten per EDSS hetzelfde zijn voor RRMS en SPMS patiënten.

Tabel 9. Gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt per EDSS score –exclusief medicijnkosten (€, 2012)

	Directe medische kosten ¹		Directe niet-medische kosten ³		Indirecte kosten ⁴	
	Gemiddelde	95% BI ²	Gemiddelde	95% BI	Gemiddelde	95% BI
EDSS 0-3	€2.355	1.026-3.883	€5.073	2.940-8.492	€4.289	2.509-6.843

EDSS 4-6	€4.762	2.818-7.113	€15.335	11.417-20.373	€843	155-2.473
EDSS 7-9	€7.603	3.545-12.367	€53.587	36.143-81.819	€0	0-0

¹ Directe medische kosten zijn alle kosten voor ziekenhuisopnames, poliklinische zorg, onderzoeken en tests en andere voorgeschreven medicatie, De medicijnkosten van MS behandelingen zijn uitgesloten, dus de kosten van natalizumab, interferon bèta of glatirameer.

² De 95% BI van de directe medische kosten zijn berekend door de 95% BI voor de directe medische kosten uit de studie van Karampampa. Hierbij zijn wel eerst de gemiddelde MS behandelkosten ervan getrokken.

³ Directe niet-medische kosten bestaan uit informele zorgkosten, reiskosten, rolstoel, aanpassingen in huis etc.

⁴ Indirecte kosten zijn gerelateerd aan productiviteitsverliezen vanwege verzuim vermenigvuldigd met 0,8

De lage en hoge waarden in de PSA zijn gebaseerd op de 95% betrouwbaarheidsintervallen en er is uitgegaan bij de PSA van een lognormale distributie.

Kosten van exacerbatie: De kosten van een exacerbatie zijn geschat door te kijken naar het verschil in de kosten bij patiënten met een exacerbatie en de kosten bij patiënten zonder exacerbatie bij alle EDSS scores.¹⁰ Het gemiddelde verschil in directe medische kosten tussen deze twee patiëntengroepen was €8195, waarbij zowel directe als indirecte kosten zijn meegenomen. Na indexatie van de kosten naar 2012 komen de kosten van een exacerbatie op €8396.

Behandelkosten (per patiënt): De kosten van behandeling bestaan uit de medicijnkosten (€1650, prijs per 4 weken) en bezoek aan de polikliniek neurologie voor toediening van natalizumab (€146,80, elke 4 weken). De jaarlijkse behandelkosten met natalizumab zijn volgens de aanvrager in totaal €21.524, maar bij 13 toedieningen van natalizumab per jaar komt dit uit op €23.358,40. De behandelkosten van interferon bèta zijn gebaseerd op het marktaandeel van de beschikbare interferon bèta's (42,9% Avonex, 34,9% Rebif (voor Rebif werd een 25%/75% verdeling van Rebif22 en Rebif44 aangenomen) en 22,2% Betaferon). Daarnaast is er rekening mee gehouden dat Rebif wordt toegediend met injectiespuiten (45,9%) of met behulp van een elektronische auto-injectie hulpmiddel (54,1%). De kosten van aanleveren van de medicijnen zijn gebaseerd op de aanname dat de medicijnen 4 keer per jaar (€5,88 per keer) worden aangeleverd. Er zijn geen toedieningskosten meegenomen voor interferon bèta, omdat de patiënten interferon bèta zelf subcutaan of intramusculair toedienen. De jaarlijkse kosten gerelateerd aan het gebruik van interferon bèta zijn volgens de aanvrager in totaal €12.121. De behandelkosten met glatirameer bestaat uit de kosten voor glatirameer (€29,40, dagelijks) en het aanleveren (€5,88, aanname van 4 keer per jaar). Glatirameer wordt ook subcutaan toegediend waardoor er geen kosten van de toediening zijn meegenomen. De jaarlijkse kosten gerelateerd aan het gebruik van glatirameer zijn volgens de aanvrager in totaal €10.722, maar bij dagelijks gebruik en vier keer aanleveren zijn de kosten waarschijnlijk €10.754,22.

Monitoringskosten: De kosten van het monitoren van patiënten is terug te vinden in tabel 10. Er zijn geen extra middelen gebruikt om patiënten van informatie te voorzien voor de start met natalizumab over de potentiële risico's op het ontstaan van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), omdat aangenomen is dat dit onderdeel is van de normale bezoeken aan de neuroloog. Het gebruik van natalizumab vereist specifieke monitoring in het geval van een vermoeden van PML en exacerbatie.

Vermoeden van PML: Het onderzoek van patiënten die vermoedelijk PML hebben vindt plaats middels een stapsgewijze benadering. In de eerste stap krijgen de patiënten een MRI scan. Wanneer deze scanresultaten twijfelachtig of suggestief zijn voor PML dan zal er cerebrospinaal vocht van de patiënt worden geanalyseerd. Dit vocht wordt verkregen door middel van een lumbaalpunctie. Dit cerebrospinaal vocht wordt getest op de aanwezigheid van het JC virus. Patiënten die worden onderzocht vanwege mogelijke PML worden niet behandeld met natalizumab. De totale duur van deze onderzoeken wordt door de aanvrager geschat op 1 maand. Het wordt daarnaast aangenomen dat neurologen PML willen uitsluiten bij alle patiënten die een ernstige exacerbatie hebben gehad. Een ernstige exacerbatie is hierbij gedefinieerd als een exacerbatie waarbij behandeling met steroïden nodig is. In de tweejarige AFFIRM studie had 18% van de patiënten behandeld met natalizumab een exacerbatie waarbij behandeling met steroïden nodig was waardoor er kan worden aangenomen dat jaarlijks 9% van de patiënten een MRI scan krijgt vanwege een ernstige exacerbatie.¹⁴ Een deel van deze patiënten zal een lumbaal punctie krijgen. Deze gegevens zijn afgeleid van een veiligheidsstudie van Yousry et al.¹⁵ In deze studie werden 33 van de 2917 patiënten (1,1%) die een MRI scan had ondergaan doorverwezen voor verder onderzoek vanwege een vermoeden van PML. Hierdoor wordt er aangenomen dat 1,1% van de patiënten die een MRI scan hebben gehad worden doorverwezen voor een lumbaal punctie. De kosten van MRI scans, lumbaal puncties en JC virus testen zijn te vinden in tabel 12.

Testen voor afweerstoffen: de aanvrager veronderstelt dat alle patiënten met een exacerbatie die met natalizumab behandeld worden, worden getest op anti-natalizumab antilichamen (NAB). De verhouding patiënten die getest moeten worden op NAB is 30,5% voor de groep natalizumab na interferon bèta en glatirameer, 17,2% natalizumab na interferon bèta en 17,8% natalizumab na glatirameer. Dit is afgeleid van het deel van de patiënten in de TOP GLOBAL studie die een of meer exacerbaties hadden. Van de geteste patiënten zal naar schatting 18,4% een tweede test moeten ondergaan om te testen op de

aanwezigheid van blijvende antilichamen, dit percentage is gebaseerd op het aantal positieve tests in de AFFIRM studie.

Tabel 10. Jaarlijks zorggebruik als gevolg van monitoring van patiënten tijdens de behandeling

	Natalizumab	Interferon bèta	Glatirameer
MRI	Jaarlijks (alle patiënten)	N.v.t.	N.v.t.
NAB testing ¹	Na een exacerbatie	Eerste 2 jaar van behandeling	N.v.t.
Bloed onderzoek/ hematologie (CD4 & CD8)	N.v.t.	Eerst jaar elke 3 maanden, daarna elk jaar	N.v.t.
Verdenking op PML²			
MRI	9% van de patiënten	N.v.t.	N.v.t.
Lumbaalpunctie	1,1% van de patiënten die een MRI hebben gehad	N.v.t.	N.v.t.
JC viraal test	1,1% van de patiënten die een MRI hebben gehad	N.v.t.	N.v.t.

¹ test voor anti-natalizumab antilichamen

² progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)

Kosten gerelateerd aan bijwerkingen: De serieuze bijwerkingen (overgevoeligheid, netelroos en anafylactoïde of anafylactische reactie en PML) en vaak voorkomende infecties (urinewegsinfectie en nasofaryngitis) gerelateerd aan de behandeling met natalizumab zijn meegenomen in het model. De incidentie van de verschillende bijwerkingen zijn afkomstig van de RCTs en productkenmerken (SPC) in plaats vanuit de TOP NL studie. Een substantieel gedeelte van de overgevoeligheid of netelroos en anafylactoïde of anafylactische reactie vonden plaats in het eerste jaar. Daarom zijn voor het eerste behandeljaar de incidentiecijfers gebruikt zoals geobserveerd in het eerste jaar van de AFFIRM studie en voor de daaropvolgende jaren de incidentiecijfers zoals geobserveerd in het tweede jaar van de studie. Deze incidentiecijfers zijn terug te vinden in tabel 11.

Tabel 11. Incidentie per patiënt van meest voorkomende bijwerkingen van natalizumab

Toestand	Eerste jaar	Daaropvolgende jaren	Bron
Overgevoeligheid en netelroos	2,88%	0,32%	SPC ¹⁶
Anafylactoïde of anafylactische reactie	0,72%	0,08%	SPC ¹⁶
Urinewegsinfectie	2,00%	2,00%	Polman, 2006 ¹⁷
Nasofaryngitis	1,00%	1,00%	Polman, 2006 ¹⁷
PML ¹	0,05/1000	0,63/1000 (jaar 2)	PSUR, 2013 ¹⁸
		1,84/1000 (jaar 3)	
		2,36/1000 (jaar 4)	
		2,35/1000 (jaar 5)	
		1,95/1000 (jaar 6)	

¹ Incidentie van PML zoals geobserveerd in alle patiënten behandeld met natalizumab, incidentie reflecteert de algehele incidentie; incidentiecijfers van bijwerkingen zijn niet meegenomen in de probabilistische sensitiviteitsanalyse

In de SPC data en de literatuur, heeft de aanvrager geen gedetailleerde informatie gevonden over de incidentie van serieuze bijwerkingen en de bijbehorende kosten voor interferon bèta en glatirameer die geschikt zijn voor het model. Daarom is de aanname gedaan dat de kosten gerelateerd aan de serieuze bijwerkingen als gevolg van behandeling met interferon bèta of glatirameer gelijk zijn aan €0. Een overzicht van het zorggebruik en de kosten van bijwerkingen kan worden gevonden in tabel 12.

Tabel 12. Kosten van behandelingen gerelateerd aan bijwerkingen

Toestand	Kosten (€, 2012)	Beschrijving van zorggebruik	Bron
Natalizumab			
Overgevoeligheid en netelroos	151,03	2 polikliniekbezoeken, 1 Tavegil injectie	Expert opinie
Anafylactoïde /anafylactische reactie	151,03	2 polikliniekbezoeken, 1 Tavegil injectie	Expert opinie
Urinewegsinfectie	42,48	Therapie volgens NHG standaarden + 1 huisartsbezoek + labkosten	Expert opinie
Nasofaryngitis	59,47	2 huisartsbezoeken	Expert opinie
PML – acute kosten	34.376	5 keer plasmaferese 2 weken IC-opname 4 keer MRI Gebruik van prednison	Expert opinie
PML – chronische kosten	20.762	Aanname	Expert opinie
Bèta-interferon	0		Aanname
Glatirameer	0		Aanname

In tabel 13 staan de prijzen van zorggebruik inclusief medicijnkosten weergegeven.

Tabel 13. Nederlandse prijzen (€2012, 2013) voor zorggebruik

	Kosten per unit	Beschrijving van unit	Bron
Natalizumab	1650	Een injectieflacon	Z-index 2011 ¹⁹
Interferon bèta Avonex	251,25	Spuit	Medicijnkosten.nl ²⁰
Interferon bèta Rebif 22	73,48/236,39	Spuit/auto-injectie voor 3 injecties	Medicijnkosten.nl ²⁰
Interferon bèta Rebif 44	91,38/289,50	Spuit/auto-injectie voor 3 injecties	Medicijnkosten.nl ²⁰
Interferon bèta Betaferon	56,38	Spuit	Medicijnkosten.nl ²⁰
Glatirameer	29,40	Spuit	Medicijnkosten.nl ²⁰
Toediening van natalizumab	146,80	2-4 uur opname op neurologische afdeling	Schatting van personeel en materieel (Biogen, interne data)
Aanleverkosten	5,88	Een levering	Medicijnkosten.nl ²⁰
Bezoek aan huisarts	29,73	Per consultatie	Kostenhandleiding ²¹
Bezoek aan specialist	76,46	Per consultatie	Kostenhandleiding ²¹
Intensive care	2318,08	1 dag opname	Kostenhandleiding ²¹
MRI	194,49	Per procedure	Tarief NZA 2011
NAB test	30	Per procedure	Biogen schatting
JC viraal test	Gratis	Per procedure	Geleverd door Biogen
Lumbaalpunctie	48,63	Per procedure	Tarief NZA 2011
Bloedafname	13,64	Per procedure	Tarief NZA 2011 (order tarief B290)
Bloedtest voor hemoglobine, trombocyten en leukocyten	5,23	Per procedure	Tarief NZA 2011
Bloedtest CD4/CD8	24,97	Per procedure	Tarief NZA 2011
Bloedtest voor leverfunctie	3,48	Per procedure	Tarief NZA 2011

Waar nodig zijn de prijzen geïndexeerd naar 2012 met behulp van de CBS consumentenprijsindex. Prijzen werden als constant beschouwd en zijn niet gevarieerd in de probabilistische sensitiviteitsanalyse
Toedieningschema medicijnen: natalizumab elke 4 weken, avonex 1 injectie per week, rebif 22/44 3 injecties per week, betaferon 1 injectie elke 2 dagen en glatirameer dagelijkse injectie.

Discussie: De EDSS gerelateerde kosten zijn niet per EDSS score berekend, maar voor drie groepen. Hierdoor is de schatting van deze kosten niet echt precies, waardoor er bijvoorbeeld geen verschillen in kosten zijn tussen patiënten met een EDSS score van 4 en een patiënt met een score van 6. Klinisch gezien zijn er wel verschillen tussen deze patiënten waardoor er ook verschillen in de kosten te verwachten zijn. De kosten in de kostencategorie 'kosten gerelateerd aan bijwerkingen' zijn niet goed onderbouwd, omdat niet duidelijk is welke kosten hierin zijn meegenomen. Daarnaast is er onduidelijkheid over hoe de indirecte kosten in de categorie 'EDSS gerelateerde kosten' zijn berekend. Uit de gebruikte publicatie van Karampampa is niet duidelijk welke methode er is gebruikt om de productiviteitsverliezen te berekenen. De aanvrager is ervan uitgegaan dat hiervoor de 'human capital approach' is gebruikt terwijl de Nederlandse richtlijnen de frictiekosten methode voorschrijven. Het gebruik van de 'human capital approach' in plaats van de frictiekosten methode leidt tot een overschatting van de productiviteitsverliezen. Om de eventuele overschatting te verminderen zijn alleen de productiviteitsverliezen gerelateerd aan ziekteverzuim meegenomen. Daarnaast zijn deze kosten, in overeenstemming met de Handleiding kostenonderzoek, vermenigvuldigd met 0,8. Verder zijn er geen kosten van bijwerkingen van interferon bèta en glatirameer meegenomen terwijl er wel disutiliteiten voor bijwerkingen zijn meegenomen in het model.

Conclusie: De WAR kan zich niet vinden in de onderbouwing van de kosten in het model. De EDSS gerelateerde kosten zijn te grof meegenomen en er is onvoldoende inzicht gegeven in de indirecte kosten en kosten gerelateerd aan bijwerkingen..

4.h. Discontering

Kosten worden gediscoteerd met 4% en de effecten met 1,5%. Daarnaast worden de resultaten ook gepresenteerd zonder discontering. Dit is in lijn met de farmaco-economische richtlijnen.

4.i. Modelstructuur

De modelstructuur van de aanvrager is een Markov model met een tijdshorizon van 30 jaar en een cyclusduur van 1 jaar om het aantal exacerbaties en de ziekteprogressie te voorspellen. Het cohort dat in het model wordt gesimuleerd bestaat uit 1000 patiënten. Deze patiënten zijn gemiddeld 40 jaar oud en hebben gemiddeld sinds 9 jaar de diagnose RRMS. Op t=0 is er een Markov model gebruikt met daarin de transities tussen en exacerbaties binnen een aantal gezondheidstoestanden gebaseerd op de EDSS score. Het model houdt rekening met een mogelijke progressie van RRMS naar SPMS. Een matrix van jaarlijkse transitiekansen is gebruikt om progressie tussen deze gezondheidstoestanden te schatten waarbij de kans op een exacerbatie afhankelijk is van de gezondheidstoestand en ook de van de behandeling die de patiënt krijgt. De kosten en utiliteiten worden bepaald door de gezondheidstoestand en de kosten en utiliteiten voor exacerbaties zijn berekend voor het aantal exacerbaties per patiënt. Het t=0 model was

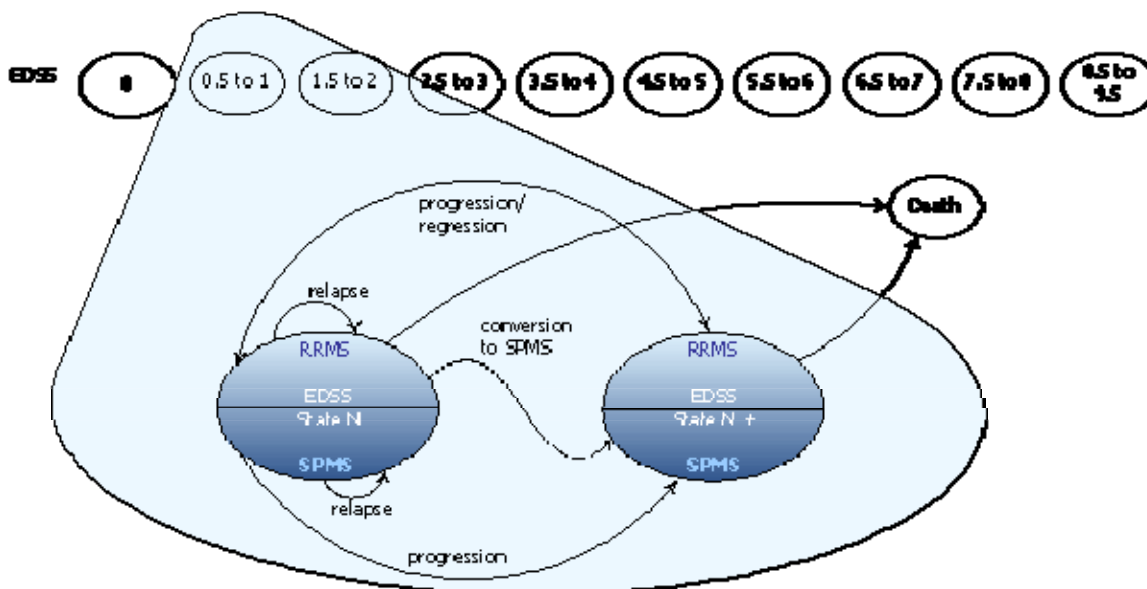
de basis voor de economische evaluatie op $t=4$. Daarnaast zijn de ook de volgende aanpassingen gedaan aan het $t=4$ model ten opzichte van het $t=0$ model:

- 1) De transitie-matrices zijn op $t=4$ gebaseerd op de geobserveerde effectiviteitsdata van de met propensity scores gematchte observationele data uit TOP Global en MSBase in plaats van het relatieve behandel-effect op $t=0$
- 2) Tijdshorizon van 30 jaar in plaats van de 20 jaar in het $t=0$ model
- 3) De cycluslengte is verlengd naar 1 jaar in plaats van 3 maanden
- 4) Op $t=0$ stopte het model bij een EDSS score van 7.0, terwijl het $t=4$ model doorgaat tot een EDSS score van 9.0. De behandeling met natalizumab, interferon bèta en glatirameer stopt bij een EDSS > 6.

De gebruikte ARR data komen uit de observationele studies en het relatieve behandel-effect is berekend door het verschil te berekenen tussen de ARR bij behandeling versus ARR voor het starten met natalizumab. De ziekteprogressie is gemodelleerd door middel van transities gedurende de tijd tussen de gezondheidstoestanden. Deze gezondheidstoestanden geven de EDSS scores van de patiënten weer, waarbij ook de mogelijke progressie van RRMS naar SPMS is meegenomen. In totaal zijn er 21 gezondheidstoestanden, waarvan 10 gezondheidstoestanden patiënten met RRMS beschrijven, 10 gezondheidstoestanden beschrijven patiënten met SPMS en de laatste gezondheidstoestand is dood. In figuur 1 staat de grafische weergave van het model en in tabel 14 staan alle gezondheidstoestanden.

Tabel 14. Gezondheidstoestanden in het model

Gezondheidstoestand	Beschrijving
1	RRMS - EDSS = 0
2	RRMS -EDSS = 0,5-1
3	RRMS -EDSS = 1,5-2
4	RRMS -EDSS = 2,5-3
5	RRMS -EDSS = 3,5-4
6	RRMS -EDSS = 4,5-5
7	RRMS -EDSS = 5,5-6
8	RRMS -EDSS = 6,5-7
9	RRMS -EDSS = 7,5-8
10	RRMS -EDSS = 8,5-9
11	SPMS - EDSS = 0
12	SPMS -EDSS = 0,5-1
13	SPMS -EDSS = 1,5-2
14	SPMS -EDSS = 2,5-3
15	SPMS -EDSS = 3,5-4
16	SPMS -EDSS = 4,5-5
17	SPMS -EDSS = 5,5-6
18	SPMS -EDSS = 6,5-7
19	SPMS -EDSS = 7,5-8
20	SPMS -EDSS = 8,5-9
21	Dood



Figuur 1 Modelstructuur

De patiënten komen het model in wanneer ze overstappen op een andere behandeling. Afhankelijk van naar welke populatie er wordt gekeken, gaat dit om:

- 1) een switch na een eerdere behandeling met een interferon bèta (subgroep 1)
- 2) een switch na een eerdere behandeling met glatirameer (subgroep 2)
- 3) een switch na twee of meer behandelingen met een interferon bèta en glatirameer (subgroep 3)

De verdeling van de patiënten over de EDSS scores op het moment van instroom in het model is gebaseerd op de subgroepen in de TOP NL studie. Er is door de aanvrager gekozen om deze verdeling te gebruiken om zo een weerspiegeling te krijgen van de Nederlandse populatie die wordt behandeld met natalizumab.

Tabel 15. Verdeling in % over EDSS scores in het cohort

EDSS	% patiënten per toestand Natalizumab na interferon bèta of glatirameer	% patiënten per toestand Natalizumab na interferon bèta en glatirameer
0	1,4	0,0
0,5-1	3,6	3,6
1,5-2	22,3	21,4
2,5-3	23,0	16,1
3,5-4	19,4	32,1
4,5-5	15,1	12,5
5,5-6	15,1	14,3

Het model gebruikt TOP NL data, in het model krijgen alleen patiënten met een EDSS ≤6 natalizumab. In de PSA is de verdeling van de patiënten gevarieerd met behulp van een Dirichlet distributie.

Volgens de aanvrager is het model al gebruikt voor een aantal Europese beoordelingen. In de ontwikkelingsfase van het model zijn er een aantal verificatietests gedaan om de functionaliteit van het model te testen en om te zien of het model goed werkt. Na de aanpassing van het model naar de Nederlandse situatie is er een extra model validatie gedaan. Een expert panel bestaande uit vier Nederlandse neurologen heeft gekeken naar de modelstructuur, patiëntenpopulatie, vergelijkende behandelingen en belangrijkste inputparameters. De focus van het panel was vooral gericht op de keuze van de vergelijkende behandelingen en de belangrijkste aannames over de effectiviteit en zorggebruik. Daarnaast is er een sensitiviteitsanalyse gedaan door te kijken naar de invloed van extreme waarde van een aantal parameters om te zien of de uitkomsten zijn zoals verwacht. In deze sensitiviteitsanalyse is er gekeken naar extreme waarden van de kosten van zorggebruik, efficacy parameters van de verschillende behandelingen, utiliteiten, bijwerkingen en disconteringsvoet. De aanvrager heeft echter niet aangegeven hoe het model is aangepast aan de Nederlandse situatie.

In tabel 16 staan de belangrijkste aannames zoals die zijn gedaan door de aanvrager. Een aantal van de aannames zijn door de aanvrager van extra toelichting en bronvermelding voorzien.

Tabel 16. Belangrijkste modelaannames

Aanname	Commentaar	Bron
Het natuurlijk verloop van de ziekte is bij Nederlandse patiënten vergelijkbaar met Canadese patiënten		Expert opinie
Klinische data tot na 4 jaar behandeling zijn gebruikt voor de aannames dat er een constante transitiekans en een constant behandelingseffect is over tijd	Aanname van toepassing voor elke behandeling in het model	Goodman, 2011 ²² en expert opinie
De kans om te stoppen met de behandeling zoals waargenomen	Geen lange termijn data	Niet van

in jaar 4 is constant over de tijd	beschikbaar over het stoppen met behandeling	toepassing
In de subgroep van patiënten die eerder behandeld zijn met glatirameer: de transitiekans binnen RRMS is onafhankelijk van de eerdere behandeling. De effectiviteit van de tweedelijnsbehandeling wat betreft de transitiekans binnen RRMS is gelijk voor interferon bèta en glatirameer	Deze aanname is gedaan om het probleem met de kleine patiëntenaantallen te ondervangen	Niet van toepassing
Effectiviteitsgegevens zijn hetzelfde voor de beste ondersteunende zorg als voor interferon bèta	Geen data over beste ondersteunende zorg in derdelijn beschikbaar, volgens de aanvrager een conservatieve aanname	Niet van toepassing
De kosten per EDSS score zijn hetzelfde voor patiënten met RRMS als voor patiënten met SPMS	Geen gedetailleerde data beschikbaar om onderscheid te maken in kosten. Kosten gevarieerd in scenarioanalyse	Niet van toepassing
Kosten voor ernstige bijwerkingen van interferon bèta en glatirameer zijn gelijk aan nul	Conservatieve aanname	Niet van toepassing
Aangezien PML een zeldzame bijwerking is, zijn er geen data beschikbaar over de kosten, duur van de aandoening en de disutiliteit	Scenarioanalyse uitgevoerd om variatie te testen in kosten, duur en disutiliteit geassocieerd met PML	Expert opinie

Discussie: De modelstructuur op $t=4$ komt grotendeels overeen met het model op $t=0$, maar het is niet duidelijk waarom de cyclusstuur in het model is aangepast. Op $t=0$ was de cyclus 3 maanden en in het model op $t=4$ is de cyclusduur nu 1 jaar. Volgens de aanvrager was op $t=0$ de cyclusduur ook 1 jaar, maar is dit op $t=0$ niet goed beschreven. Hierbij is het wel mogelijk om meerdere exacerbaties per cyclus te modelleren. De aanvrager geeft geen motivering waarom er is gekozen voor een langere cyclusduur. Verder is het model volgens de aanvrager aangepast aan de Nederlandse situatie. Het is echter niet duidelijk welke aanpassingen er zijn gedaan in het model. Tenslotte is de aanname dat de kosten van ernstige bijwerkingen van interferon bèta en glatirameer gelijk zijn aan nul niet conservatief en had de aanvrager de kosten van bijwerkingen van andere eerstelijnsbehandelingen voor RRMS kunnen gebruiken om de kosten van bijwerkingen te schatten.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen modelstructuur. De WAR is wel van mening dat verlengde cyclusduur en de aanpassingen van het model aan de Nederlandse situatie had moeten worden toegelicht door de aanvrager.

4.j. Inputparameters

De effectiviteitsdata zijn gebaseerd op de resultaten van de gematchte resultaten van TOP Global en MSBase. Het effect van de verschillende behandelingen is bepaald op basis van het effect van de behandeling op ziekteprogressie en aantal exacerbaties. Ziekteprogressie wordt bepaald door de verschuiving tussen EDSS scores over tijd. Hiervoor worden door de aanvrager transitie-matrices gebruikt die de kans aangeven om een specifieke EDSS score te hebben in de volgende cyclus, uitgaande van een cyclusduur van een jaar. Het gaat hierbij om de kans om dezelfde EDSS score te hebben, een progressie naar een hogere EDSS score of naar een minder ernstige EDSS score. Voor het model worden drie verschillende matrices gebruikt om de voortgang tussen gezondheidstoestanden te bepalen, namelijk voor de transitie tussen RRMS toestanden, de transitie van RRMS naar SPMS en de transitie tussen SPMS toestanden. De transitie van SPMS naar RRMS komt in de klinische praktijk niet voor en is daarom niet meegenomen.

Er wordt daarnaast door de aanvrager onderscheid gemaakt tussen de verschillende behandelingen, ondermeer tussen natalizumab na behandeling met interferon bèta of glatirameer of natalizumab na interferon bèta en glatirameer. Daarnaast zijn er verschillen in de transitiekansen van baseline na jaar 1 en van jaar 1 naar jaar 2. Er is daarnaast aangenomen dat het behandelings-effect na jaar 2 constant is over de tijd. Voor al deze verschillende transities heeft de aanvrager matrices aangeleverd in het dossier. Voor deze transitie-matrices zijn er patiëntendata nodig op het niveau van de EDSS score. In de probabilistische sensitiviteitsanalyse (PSA) zijn deze transities gevarieerd aan de hand van een Dirichlet distributie waarbij er rekening is gehouden met de grootte van de patiëntenpopulatie. Echter het aantal patiënten per EDSS score was relatief klein voor de tweede subgroep (patiënten eerder behandeld met glatirameer) waardoor deze matrix niet gebruikt kon worden voor de PSA. De aanvrager heeft om dit probleem op te lossen ervoor gekozen om een matrix te maken waarbij gebruik is gemaakt van effectiviteitsgegevens van alle patiënten die eerder zijn behandeld met één ziektemodificerende behandeling (DMT). Het gevolg is dat de matrices van patiënten eerder behandeld met glatirameer en van patiënten eerder behandeld met interferon bèta met elkaar zijn gecombineerd. Hierbij benadrukt de aanvrager dat er dan wel wordt aangenomen dat de effectiviteit niet afhangt van de voorgaande behandeling.

Bij EDSS scores > 7 is er voor de transitiekansen gebruik gemaakt data over het natuurlijk verloop van MS, omdat de patiënten in het model stoppen met de behandeling (met natalizumab, interferon bèta en glatirameer) bij een EDSS score > 7 .

In TOP Global en MSBase was geen informatie beschikbaar over de transitie van RRMS naar SPMS. Daarom heeft de aanvrager hazard ratio's (HR) gebruikt die zijn gebaseerd op data uit de AFFIRM studie. Daarnaast is informatie gebruikt uit een tweetal Cochrane reviews.^{23, 24} De HR voor natalizumab was 0,36, voor interferon bèta 0,70 en voor glatirameer 0,88. De transitiekansen tussen SPMS gezondheidstoestanden zijn berekend met behulp van data over het natuurlijk verloop van MS.²⁵ Dit was nodig omdat de follow-up uit de RCTs en de observationele studies te kort is om data over transities van RRMS naar SPMS te krijgen. Verder stopt volgens de aanvrager de behandeling van de patiënt met deze middelen als er progressie is opgetreden naar SPMS, en daarom is er aangenomen dat data over het natuurlijk verloop het meest geschikt zijn. Data over natuurlijk verloop van MS zijn afkomstig uit de Canadese London Ontario natural history dataset.²⁵ Hierbij is wel de aanname gedaan dat het natuurlijk verloop van MS in Canada overeenkomt met die in Nederland. De ARR is ook gebaseerd op de data afkomstig van TOP Global en MSBase. Het aantal exacerbaties (ARR) per EDSS score was vrij laag, waardoor de ARR per EDSS score is berekend door te kijken naar de ARR bij natuurlijk verloop²⁵ vermenigvuldigt met de relatieve risico's van de verschillende behandelopties. Het relatieve risico van de verschillende behandelopties is berekend met behulp van de ARR op baseline en in jaar 1. De data over het natuurlijk verloop zijn gebaseerd op de AFFIRM placebo data⁹ voor de lagere EDSS scores (0-6) en data voor de hogere EDSS scores (>7) zijn afkomstig uit de London Ontario set.²⁵ De kansen om te stoppen met de behandeling zijn ook gebaseerd op TOP Global en MSBase data. Deze kansen zijn terug te vinden in tabel 17. Hierbij is wel aangenomen dat de stopkans na jaar 4 constant is. De aanvrager heeft daarnaast aangenomen dat als de patiënten stoppen met de behandeling het aantal exacerbaties en de ziekteprogressie hetzelfde is als het natuurlijk verloop. Een andere aanname is dat de best ondersteunende zorg hetzelfde effect heeft op ziekteprogressie als interferon bèta bij de patiënten die eerder behandeld zijn met interferon bèta en glatirameer.

Tabel 17. Stopkansen per behandeling (% patiënten)

Aantal behandeljaren	Natalizumab subgroep 1	Glatirameer subgroep 1	Natalizumab Subgroep 2	Interferon Bèta Subgroep 2	Natalizumab Subgroep 3	Interferon Bèta Subgroep 3
1	7,6%	28,4%	12,1%	31,5%	9,1%	39,2%
2	12,3%	19,5%	11,6%	15,9%	11,2%	26,3%
3	12,6%	16,3%	19,0%	14,7%	16,0%	27,9%
≥4	9,1%	45,9%	12,9%	18,5%	24,1%	35,0%

Stopkansen zijn niet gevarieerd in de PSA

Subgroep 1: patiënten eerder behandeld met interferon bèta

Subgroep 2: patiënten eerder behandeld met glatirameer

Subgroep 3: patiënten eerder behandeld met interferon bèta en glatirameer

Discussie: De aanvrager geeft aan dat er voor alle behandelingsopties behandelingspecifieke ARR zijn berekend en meegenomen in het model. Dit is niet goed uitgelegd in het dossier, maar via verschillende stappen te achterhalen in het model. De voorkeur gaat hierbij uit naar een duidelijke omschrijving in het dossier of in de technische toelichting. De inputparameters gerelateerd aan de effectiviteit van de behandeling zijn grotendeels afkomstig uit de twee observationele studies die met behulp van propensity scores zijn gematcht. De berekende effectparameters (ziekteprogressie en ARR) zijn echter niet in overeenstemming met de effectiviteit zoals besproken in de het farmacotherapeutisch rapport. De gegevens over de verschillen in effectiviteit van natalizumab ten opzichte van de vergelijkende behandelingen die als input worden gebruikt zijn hierbij gunstiger dan in het farmacotherapeutisch rapport. Dit beïnvloedt ook de transitiekansen tussen gezondheidstoestanden en de daarbijbehorende utiliteiten en kosten.

Conclusie: De WAR is van oordeel dat voldoende inzichtelijk is gemaakt hoe de behandelingspecifieke ARR is berekend, maar zou liever ook een duidelijker toelichting hiervan in het dossier hebben gezien. Verder kan de WAR zich niet vinden in de inputgegevens wat betreft de effectiviteit van de behandelingen, omdat de verschillen in effectiviteit tussen natalizumab en de vergelijkende behandelingen niet overeenkomen met het farmacotherapeutisch rapport.

4.k. Univariate gevoeligheidsanalyses

De parameter onzekerheid is onderzocht in univariate gevoeligheidsanalyses. De aanvrager heeft de volgende univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd:

De impact van onzekerheid in een groep parameters is bekeken voor:

- Distributie van de patiënten over de EDSS scores bij het instromen in het model
- Transitie matrices

Univariate gevoeligheidsanalyses (one-way) zijn gedaan voor:

- Aantal exacerbaties: voor de laagste waarde is er gebruik gemaakt van een daling van 20% in de ARR voor natalizumab en een stijging van de ARR voor de vergelijkende behandelingen en voor de hoogste waarde is er een stijging van 20% van de ARR gebruikt voor natalizumab en een daling voor de vergelijkende behandelingen
- Kosten per EDSS score: hierbij is er gebruik gemaakt van de 95% BI voor alle EDSS scores
- Utiliteit per EDSS score: hierbij is er gebruik gemaakt van de 95% BI voor alle EDSS scores

4.1. Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Om het effect van de onzekerheid van verschillende inputparameters te bekijken is er een probabilistische gevoeligheidsanalyse (PSA) uitgevoerd. Daarbij is er 1.000 maal een verschillende set van inputparameters gevarieerd met behulp van de distributies. De aanvrager heeft de volgende parameters meegenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyses:

- distributie van patiënten over de EDSS score bij het instromen in het model (Dirichlet distributie)
- transitie matrices (Dirichlet distributie)
- aantal exacerbaties (lognormale distributie)
- kosten per EDSS score (lognormale distributie)
- utiliteiten per EDSS score (bèta distributie)

Dit zijn dezelfde variabelen die zijn gebruikt in de univariate gevoeligheidsanalyses. De aanvrager geeft als motivatie voor de keuze van deze parameters dat bij alle meegenomen parameters er sprake is van een mate van onzekerheid zoals de standaarddeviatie bij de kostenparameters, de utiliteiten voor de EDSS scores en de groeps grootte voor het aantal exacerbaties, transitie matrices en samenstelling van het cohort.

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen univariate en probabilistische gevoeligheidsanalyses. Het is echter niet duidelijk hoe de eerste twee univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd, oftewel op welke manier er is gevarieerd. Daarnaast is de gebruikte range voor het aantal exacerbaties in de univariate gevoeligheidsanalyses betrekkelijk klein gezien de al eerder getoonde spreiding in de ARR. Het was beter geweest om een grotere range dan 20% te gebruiken.

4.m. Scenarioanalyses

De aanvrager heeft de volgende scenarioanalyses uitgevoerd:

- Scenario 1: kosten chronische PML: wegens het gebrek aan klinische data over de kosten van chronische zorg voor PML zijn de kosten gevarieerd tussen de €500.000 als worstcase scenario en €10.000 als een optimistisch scenario.
- Scenario 2: disutiliteiten en duur PML: disutiliteiten en duur van PML zijn gebaseerd op aannames. In een scenarioanalyse is er gekeken naar de impact van variatie van deze parameters. Naast de base case van een disutiliteit van 2 maanden van 0,8 is er gekeken naar een 6 maanden durende disutiliteit van 0,25.
- Scenario 3: utiliteiten gebaseerd op de TOP NL data: een scenarioanalyse waarbij de utiliteiten zoals verzameld in de TOP NL studie zijn gebruikt
- Scenario 4: kansen voor stoppen met behandeling: de stopkansen zoals gerapporteerd in de observationele studies zijn groot. Om de invloed van het gebruik van verschillende stopkansen te bekijken heeft de aanvrager een analyse gedaan waarin de jaarlijkse stopkansen voor natalizumab waren gebaseerd op de hoogste kansen zoals geobserveerd in de subgroepen en de laagste stopkansen bij de vergelijkende behandelingen. De gebruikte stopkansen zijn terug te vinden in tabel 18.
- Scenario 5: leeftijdsgecorrigeerde utiliteiten: een scenarioanalyse is er gedaan waarbij er voor de leeftijd gecorrigeerde utiliteiten zijn gebruikt.

Tabel 18. Stopkansen per behandeling (% patiënten)

Behandeljaar	Natalizumab	Glatirameer of interferon bèta
1	12,1%	28,4%
2	12,3%	15,9%
3	19,0%	14,7%
≥4	24,1%	18,5%

Conclusie: De WAR kan zich vinden in de gekozen scenarioanalyses.

4.m. Discussie methoden kosteneffectiviteitsanalyse

De aanvrager gebruikt voor de analyse een tijdshorizon van 30 jaar waarbij wordt geclaimd dat dit levenslang is bij deze patiëntenpopulatie. De patiënten zijn gemiddeld 40 jaar als ze het model instromen, waardoor de aanvrager er vanuit gaat dat iedereen voor het 70^{ste} jaar overlijdt. De aanvrager geeft aan dat er ook een analyse is gedaan met een tijdshorizon van 50 jaar, maar dat een langere tijdshorizon weinig impact heeft op de ICER. Deze analyse is niet aangeleverd door de aanvrager waardoor dit niet is te controleren.

De aanvrager heeft uitsluitend in de scenario-analyses een leeftijds correctie op de utiliteiten uitgevoerd, terwijl de voorkeur uitgaat naar het meenemen in de base case analyse. Daarnaast zijn de utiliteiten die gebruikt zijn in het model berekend met het Britse EQ-5D tarief, terwijl de voorkeur uitgaat naar gebruik van het Nederlandse tarief.

De EDSS gerelateerde kosten zijn berekend met behulp van een Nederlandse kosten van ziekte studie uit 2011. In deze studie zijn de kosten niet per EDSS score berekend, maar zijn de mogelijke EDSS scores in drie groepen ondergebracht waarna de scores voor die groep zijn berekend. Dit betekent dat voor de groep van EDSS scores van 0 tot 3 dezelfde kosten worden meegenomen in de analyse. Het gevolg is dat

de meegenomen kosten niet precies overeenkomen met de werkelijke kosten die een gemiddelde patiënt in die EDSS score maakt. Uit klinisch oogpunt zijn er daarbij wel verschillen in kosten te verwachten tussen een patiënt met een EDSS score van 0 en een patiënt met een EDSS score van 3. Hierbij zijn in de indirecte kosten ook productiviteitsverliezen meegenomen. Deze zijn waarschijnlijk berekend via de 'human capital approach' in plaats van met de frictiekosten methode zoals de Nederlandse farmaco-economische richtlijnen voorschrijven. De aanvrager heeft er daarom voor gekozen om alleen de kosten van ziekteverzuim bij de indirecte kosten mee te nemen. Dit kan echter nog steeds tot een overschatting van de productiviteitsverliezen leiden bij ziekteverzuim dat langer is dan de frictieperiode. Volgens de aanvrager zijn er geen kosten van de bijwerkingen van glatirameer en interferon bèta bekend. Daarom is er, volgens de aanvrager, een conservatieve aanname gedaan dat deze bijwerkingen geen kosten met zich mee brengen en zijn deze kosten daarom niet meegenomen. Echter deze aanname is niet verder onderbouwd of meegenomen in de gevoeligheidsanalyses.

Op $t=0$ was de cyclusduur in het model 3 maanden en in het model voor $t=0$ is dit 1 jaar geworden. De aanvrager geeft in hun reactie aan dat ook op $t=0$ de cyclusduur 1 jaar was, maar dat dit toen niet goed is beschreven. Het model is volgens de aanvrager ook al in andere landen gebruikt, maar is aangepast aan de Nederlandse situatie. De aanvrager heeft aangegeven hoe de kwaliteit van het model is gecontroleerd door middel van een extreme waarde analyse. Echter het blijft onduidelijk welke eventuele aanpassingen er zijn gedaan om het model geschikt te maken voor de Nederlandse situatie.

Voor het berekenen van de verschillende inputparameters in het model zijn er data uit observationele bronnen of studies gebruikt. Vanwege het gebruik van observationele data zijn de patiëntenpopulaties door de aanvrager gematcht met behulp van propensity scores. Echter de beschrijving van hoe deze matching is uitgevoerd is vrij summier. Hierdoor is het niet duidelijk waarom er bepaalde keuzes zijn gemaakt, bijvoorbeeld waarom er is gekozen van een maximaal verschil in propensity scores tussen patiënten (caliper breedte) van 0,01.

De inputgegevens over de effectiviteit van de behandelingen (ziekteprogressie en ARR) die gebruikt worden in het model komen niet overeen met de effectiviteitgegevens uit het farmacotherapeutisch rapport. Als gevolg hiervan zijn ook de transitiekansen niet correct. Deze verschillen zullen zowel effect hebben op de QALY als op de kosten, omdat er verschillende effecten en kosten zijn voor de verschillende gezondheidstoestanden in het model.

4.n. Eindconclusie methoden kosteneffectiviteitsanalyse

De WAR heeft de volgende kritische punten bij de methoden van de kosteneffectiviteitsanalyse:

- In het dossier is niet duidelijk genoeg beschreven hoe de patiëntenpopulaties uit de observationele studies zijn gematcht. Daarnaast is het onduidelijk in hoeverre er rekening is gehouden met het internationale karakter van de gebruikte databases vanwege de grote kans op praktijkvariatie.
- De aanname dat een tijdshorizon van 30 jaar bij patiënten van gemiddeld 41 jaar levenslang is en de gegevens van de analyse met een tijdshorizon van 50 jaar niet zijn meegeleverd.
- De utiliteiten die zijn meegenomen in het model zijn berekend met het Britse EQ-5D tarief in plaats van met het Nederlandse tarief. Dit terwijl de gegevens uit een Nederlandse studie komen.
- De EDSS gerelateerde kosten die in het model zijn meegenomen zijn niet specifiek genoeg, omdat de kosten zijn berekend voor drie groepen (EDSS 0-3, 4-6 en 7-9) en niet voor elke EDSS score (dus gezondheidstoestand) apart.
- De meegenomen productiviteitsverliezen zijn waarschijnlijk berekend met de human capital approach in plaats van met de frictiekosten methode, waarbij de aanvrager dit heeft proberen te corrigeren. Er is echter een aanzienlijke kans dat de productiviteitsverliezen worden overschat.
- De aanname dat de kosten van bijwerkingen van glatirameer en interferon bèta gelijk zijn aan nul is niet getest in een gevoeligheidsanalyse, terwijl dit wel op zijn plaats zal zijn geweest.
- Het is onduidelijk hoe en op welke manier het model is aangepast aan de Nederlandse situatie.
- De gebruikte input voor de effectiviteit (ziekteprogressie en ARR) van de behandelingen komen niet overeen met het farmacotherapeutisch rapport.

5. Resultaten doelmatigheidsonderzoek

5.a Incrementele en totale effecten

In het model van de aanvrager worden de effecten gepresenteerd in de vorm van QALYs van de verschillende behandelingen. In totaal zijn er drie verschillende vergelijkende behandelingen ten opzichte van natalizumab waarbij de vergelijkende behandeling afhangt van de voorgaande behandeling. Als de patiënt eerst is behandeld met interferon bèta dan is de vergelijkende behandeling glatirameer en als de patiënt eerst is behandeld met alleen glatirameer dan is de vergelijkende behandeling interferon bèta. In tabel 19 staan de resultaten van deze vergelijkingen.

Tabel 19. Incrementele en totale QALYs van behandeling met natalizumab versus interferon bèta en glatirameer na eerdere behandeling met glatirameer of interferon bèta

	Natalizumab	Interferon Bèta	Vershil	Natalizumab	Glatirameer	Vershil
QALY (0% discontering)	10,54	9,56	0,97 (0,10;1,68)	10,60	9,46	1,14 (-0,39;1,78)
QALY (1,5% discontering)	8,87	8,05	0,81 (0,10; 1,42)	8,93	7,98	0,95 (-0,28;1,47)

Betrouwbaarheidsinterval staat aangegeven tussen haakjes en is gebaseerd op de 2,5 en 97,5 percentiel van de 1000 simulaties uit de PSA.

Wanneer patiënten eerst zijn behandeld met interferon bèta en glatirameer dan is de vergelijkende behandeling of verdere behandeling met interferon bèta of best ondersteunende zorg. De resultaten van deze vergelijkingen zijn te vinden in tabel 20.

Tabel 20. Incrementele en totale QALYs van behandeling met natalizumab versus interferon bèta of beste ondersteunende zorg na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer

	Natalizumab	Interferon Bèta	Vershil	Natalizumab	Beste ondersteunende zorg	Vershil
QALY (0% discontering)	10,93	9,44	1,48 (0,51;2,14)	10,93	9,18	1,90 (0,78;2,27)
QALY (1,5% discontering)	9,18	7,95	1,23 (0,41; 1,78)	9,18	7,74	1,45 (0,60-1,88)

Betrouwbaarheidsinterval staat aangegeven tussen haakjes en is gebaseerd op de 2,5 en 97,5 percentiel van de 1000 simulaties uit de PSA.

De behandeling met natalizumab resulteert in alle vergelijkingen tot een hogere QALY winst dan de vergelijkende behandelingen. Dit verschil is minder dan een QALY bij natalizumab na behandeling met interferon bèta of glatirameer in vergelijking met glatirameer of interferon bèta. Het verschil in QALYs was ongeveer anderhalf QALY ten gunste van natalizumab na eerdere behandelingen met interferon bèta en glatirameer in vergelijking met interferon bèta of beste ondersteunende zorg.

Conclusie: De WAR kan wel leven met de berekeningen, maar wil wel wijzen op de inconsistentie met de bevindingen in het farmacotherapeutisch rapport, waar natalizumab bij deze twee groepen juist een gelijke waarde heeft toebedeeld gekregen. De WAR kan zich wel vinden in de resultaten voor subgroep 3. De resultaten voor subgroep 3 zijn wel in lijn met de conclusie uit het FT-rapport, namelijk therapeutische meerwaarde voor natalizumab na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer. Dit komt overeen met de therapeutische gelijke waarde met fingolimod, aangezien fingolimod een therapeutische meerwaarde heeft bij deze subgroep. Daarbij moet wel worden opgemerkt dat hier het Britse tarief voor het berekenen van de utiliteiten is gebruikt en niet het Nederlandse tarief.

5.b Incrementele en totale kosten

Volgens de aanvrager gaf het gebruikte model niet de mogelijkheid om het specifieke zorggebruik voor de verschillende behandelingen te geven. Als gevolg daarvan kunnen alleen de totale kosten voor subcategorieën worden gepresenteerd. In tabellen 21 en 22 staan de totale en incrementele kosten van natalizumab en de verschillende vergelijkende behandelingen.

Tabel 21. Incrementele en totale kosten in € van behandeling met natalizumab versus interferon bèta of glatirameer

	Discount ratio 4%					
	NTZ	IFN	Vershil NTZ versus IFN	NTZ	GA	Vershil NTZ versus GA
Directe kosten	697.435	703.122	-5.687	706.291	677.439	28.852
-behandelkosten	89.399	28.901	60.498	102.522	20.441	82.081
-andere medische kosten	236.260	191.666	64.232	246.267	180.175	64.232
- niet medische kosten	371.776	482.555	-110.779	357.502	476.823	-119.321
Indirecte kosten	88.564	95.832	-7.268	85.218	94.765	-9.547
Totale kosten	785.999	798.954	-12.955 (-76.846;29.405)	791.509	772.204	19.305 (-65.725;67.210)
	Discount ratio 0%					
Directe kosten	1.238.744	1.265.878	-27.134	1.252.181	1.223.748	28.434
-behandelkosten	113.825	33.804	80.022	132.308	22.462	109.846
-andere medische kosten	373.099	315.824	64.232	387.377	299.093	64.232
- niet medische kosten	751.819	916.250	-164.431	732.497	902.193	-169.696
Indirecte kosten	147.059	155.501	-8.422	142.282	153.599	-11.317
Totale kosten	1.385.803	1.421.379	-35.576	1.394.463	1.377.346	17.117

			(-142.813;44.997)			(-139.102;110.075)
--	--	--	-------------------	--	--	--------------------

Betrouwbaarheidsinterval staat aangegeven tussen haakjes en is gebaseerd op de 2,5 en 97,5 percentiel van de 1000 simulaties uit de PSA.

NTZ: natalizumab; IFN: interferon beta; GA: glatirameer

De totale kosten zijn zowel met en zonder discounting terug te vinden in tabel 21 en tabel 22. In tabel 20 is te zien dat met een tijdshorizon van 30 jaar de gemiddelde totale kosten (met 4% discounting) €785.999 voor behandeling met natalizumab en €798.954 voor interferon bèta na eerdere behandeling met glatirameer zijn. Na eerdere behandeling met interferon bèta zijn de gemiddelde totale kosten €791.509 voor natalizumab en €772.204 voor glatirameer. De grootste kostenposten zijn bij alle drie de behandelingen de 'niet medische kosten' en de 'andere medische kosten'. Daarnaast is te zien dat de behandelkosten met natalizumab ruim drie tot vijf keer hoger zijn dan de behandelkosten met interferon bèta en glatirameer. Verder is te zien dat de indirecte kosten hoger zijn bij interferon bèta en glatirameer. Volgens de aanvrager is dit het gevolg van de snellere progressie van de patiënten waardoor er meer ziekteverzuim is bij deze patiënten.

Tabel 22. Incrementele en totale kosten in € van behandeling met natalizumab versus interferon bèta of beste ondersteunende zorg

Kostencategorieën	Discount ratio 4%				
	NTZ	IFN	BOZ	Verschil NTZ versus IFN	Verschil NTZ versus BOZ
Directe kosten	670.196	703.076	693.719	-32.881	-23.624
-behandelkosten	82.535	20.250	0	62.284	82.782
-andere medische kosten	228.891	185.771	170.856	64.232	76.687
- niet medische kosten	358.770	497.055	522.863	-138.285	-164.340
Indirecte kosten	91.821	97.383	101.750	-5.562	-9.581
Totale kosten	762.017	800.460	795.469	-38.443 (-96.675;6.598)	-33.452 (-81.669;9.016)
	Discount ratio 0%				
Directe kosten	1.197.026	1.267.833	1.256.978	-70.807	-59.951
-behandelkosten	103.746	22.431	0	81.316	103.746
-andere medische kosten	362.362	308.143	290.796	64.232	76.687
- niet medische kosten	730.919	937.260	966.182	-206.341	-235.263
Indirecte kosten	153.521	157.445	161.287	-3.924	-7.767
Totale kosten	1.350.547	1.425.278	1.418.265	-74.731 (-166.841;1.413)	-67.718 (-151.129;1.372)

Betrouwbaarheidsinterval staat aangegeven tussen haakjes en is gebaseerd op de 2,5 en 97,5 percentiel van de 1000 simulaties uit de PSA.

NTZ: natalizumab; IFN: interferon beta; BOZ: best ondersteunende zorg

In tabel 22 zijn zowel de gediscoteerde als niet-gediscoteerde gemiddelde totale kosten te zien van de behandelingen na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer. De gemiddelde totale kosten zijn €762.017 voor natalizumab, €800.460 voor interferon bèta en €795.469 voor best ondersteunende zorg. Ongeveer de helft van de totale kosten zijn te herleiden tot de niet medische kosten. Een andere grote kostenpost zijn ook bij deze vergelijking de niet medische kosten.

Het verschil in de gediscoteerde en niet-gediscoteerde kosten wordt veroorzaakt door de hogere kosten in latere jaren. Bij verdere ziekteprogressie neemt het zorggebruik toe. Het gevolg daarvan is dat de totale kosten per patiënt per jaar toenemen, zelfs nadat de behandeling is gestopt vanwege een EDSS score van 7 en hoger.

Conclusie: De WAR heeft twijfels over juistheid van de totale kosten van natalizumab versus de vergelijkende behandelingen. Dit wordt ten eerste veroorzaakt door twijfels over de aanname dat de kosten van de bijwerkingen van behandeling met interferon beta en glatirameer gelijk zijn aan nul. Daarnaast zijn de indirecte kosten berekend met de 'human capital approach' in plaats van met de 'frietiekosten methode'. De aanvrager heeft dit proberen te corrigeren, maar het is nog steeds mogelijk dat de productiviteitsverliezen worden overschat. Dit heeft gevolgen voor de totale kosten van patiënten met een hogere EDSS score. Tenslotte zijn de gebruikte gegevens over de ziekteprogressie en de ARR niet overeenstemming met het farmacotherapeutisch rapport wat ook gevolgen heeft voor de berekening van de kosten. Hierdoor is het onduidelijk of de berekende totale kosten correct zijn wat overeenkomt met de eerdere conclusie bij de beschrijving van de methoden van de analyse dat de kosten onvoldoende onderbouwd zijn.

5.c Incrementele kosteneffectiviteitsratio's

De base case analyse heeft laten zien dat de patiënten behandeld met natalizumab een hogere QALY winst hebben dan patiënten die behandeld worden met een van de vergelijkende behandelingen. Met een disconteringsvoet van 1,5% voor effecten ligt dit verschil tussen de 0,81 tot 1,90 QALY over een tijdshorizon van 30 jaar. Daarnaast laten de resultaten zien dat de behandeling met natalizumab in vergelijking met glatirameer meerkosten tot gevolg heeft. In vergelijking met interferon bèta (na glatirameer), interferon bèta (na interferon bèta en glatirameer) en best ondersteunende zorg is natalizumab goedkoper.

Tabel 23. Incrementele kosteneffectiviteitsratio's (ICER) natalizumab versus de vergelijkende behandelingen

Natalizumab na eerdere behandeling met interferon bèta of glatirameer		
ICER	NTZ vs IFN	NTZ vs GA
Incrementele kosten per QALY (discount rate 0%)	Dominant	€14.971
Incrementele kosten per QALY (discount rate 4%)	Dominant	€20.399
Natalizumab na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer		
ICER	NTZ vs IFN	NTZ vs BOZ
Incrementele kosten per QALY (discount rate 0%)	Dominant	Dominant
Incrementele kosten per QALY (discount rate 4%)	Dominant	Dominant

NTZ: natalizumab; IFN: interferon bèta; GA: glatirameer; BOZ: best ondersteunende zorg

Tabel 23 laat de incrementele kosteneffectiviteitsratio's zien van natalizumab versus de vergelijkende behandelingen (interferon bèta, glatirameer en best ondersteunende zorg). Natalizumab is dominant ten opzichte van interferon bèta (na glatirameer), interferon bèta (na interferon bèta en glatirameer) en best ondersteunende zorg. De ICER voor de vergelijking van natalizumab met glatirameer is €20.399

5.d Univariate gevoeligheidsanalyses

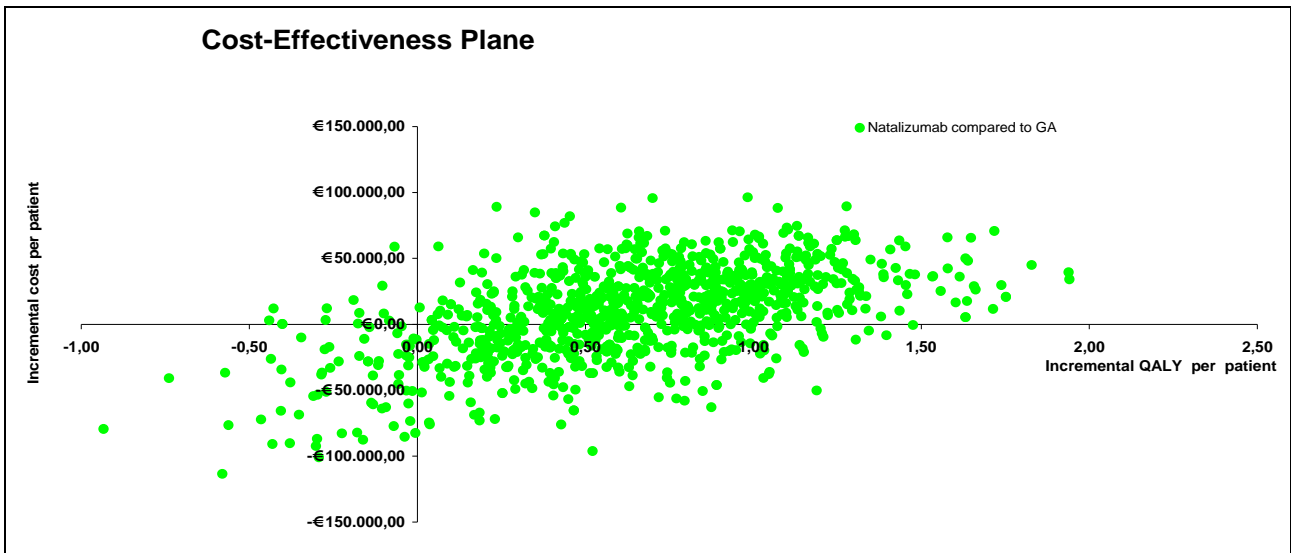
De aanvrager heeft de gevoeligheidsanalyses voor de groep en de univariate gevoeligheidsanalyses uitgevoerd voor de vergelijkingen van natalizumab met de verschillende vergelijkende behandelingen voor alle subgroepen. Dit is gedaan door de gemiddelde waarde te variëren naar de laagste en hoogste waarden. Eerst worden de resultaten van de gevoeligheidsanalyse met de transitie-matrices en de samenstelling van het patiëntencohort beschreven. De resultaten van deze analyses laten zien dat de resultaten gevoelig zijn voor het effect van de behandeling op de ziekteprogressie zoals wordt weergegeven in de transitie-matrices. De verdeling van de patiënten over de verschillende EDSS scores, die zijn gebruikt in het model als verdeling over de gezondheidstoestanden, heeft volgens de aanvrager een beperkte invloed op de ICERs. Bij beide gevoeligheidsanalyses is te zien dat de betrouwbaarheidsintervallen smaller worden dan die in de base case analyses.

Daarna zijn de resultaten van de 'one-way' gevoeligheidsanalyses beschreven. In deze analyses zijn de kosten per EDSS score, utiliteiten per EDSS score en het relatieve risico voor exacerbaties gevarieerd. Het variëren van de kosten per EDSS score had invloed bij subgroep 1 (patiënten eerder behandeld met interferon bèta). Bij de hoge waarden voor de kosten werd natalizumab dominant over glatirameer. Bij subgroep 2 (patiënten eerder behandeld met interferon bèta) had de lage waarden van de kosten tot gevolg dat natalizumab duurder werd dan interferon bèta. Variatie in het relatieve risico had zowel een impact op de kosten als de QALY, maar had geen invloed op de uiteindelijke conclusie.

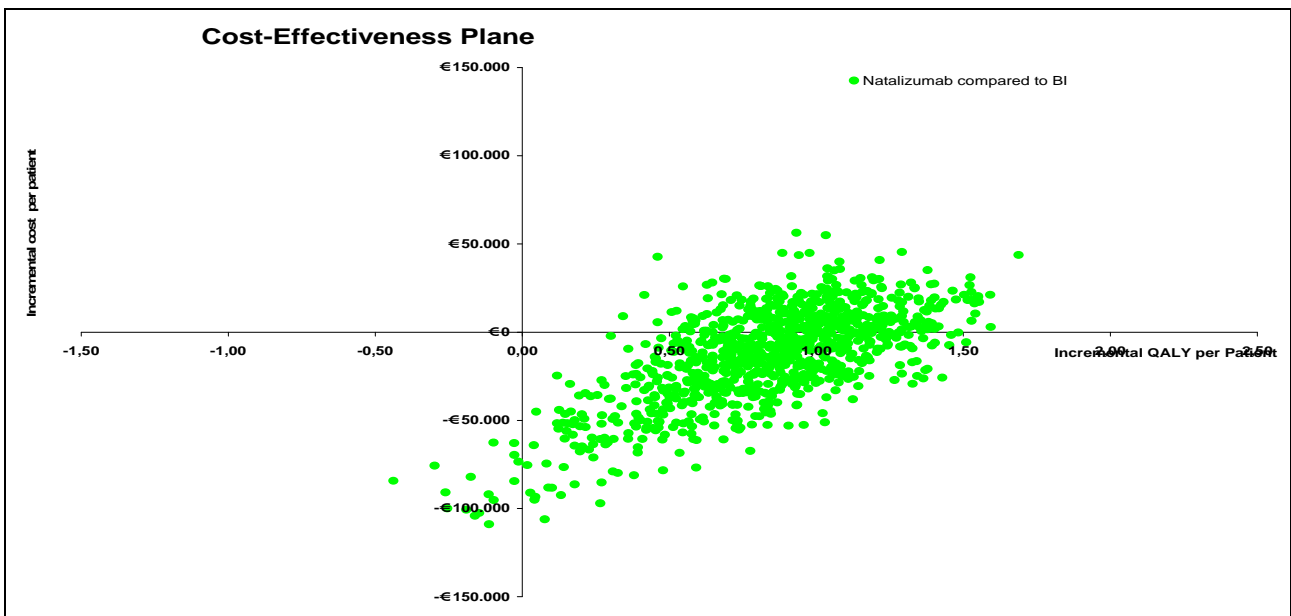
Conclusie: De WAR kan zich vinden in de resultaten, maar had liever gezien dat er gebruik was gemaakt van tornadodiagrammen om de resultaten te presenteren.

5.e Probabilistische gevoeligheidsanalyses

Uit de probabilistische gevoeligheidsanalyses van natalizumab versus de vergelijkende behandelingen (interferon bèta, glatirameer en best ondersteunende zorg) blijkt dat behandeling met natalizumab in de meeste simulaties tot meer QALYs leidt. Wat betreft de kosten is er een minder algemeen beeld te zien. De behandeling met glatirameer lijkt goedkoper te zijn, de vergelijking met interferon bèta na eerdere behandeling met glatirameer is niet eenduidig en natalizumab lijkt goedkoper te zijn dan de vergelijkende behandelingen na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer.

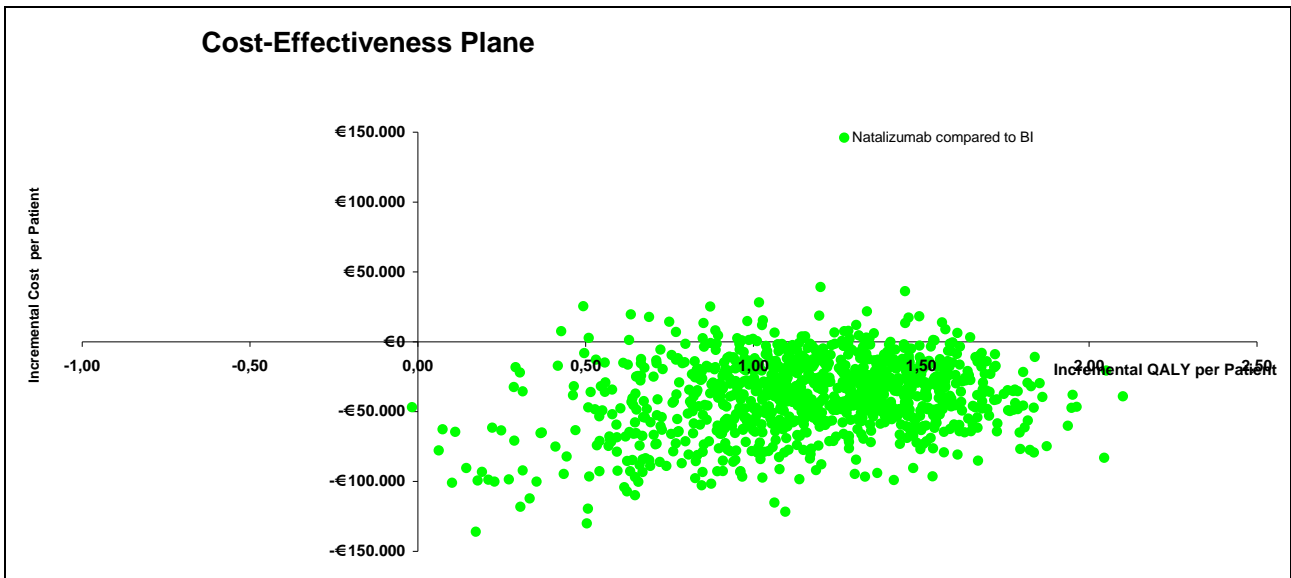


Figuur 2 CE-plane Natalizumab versus glatirameer na eerdere behandeling met interferon bèta



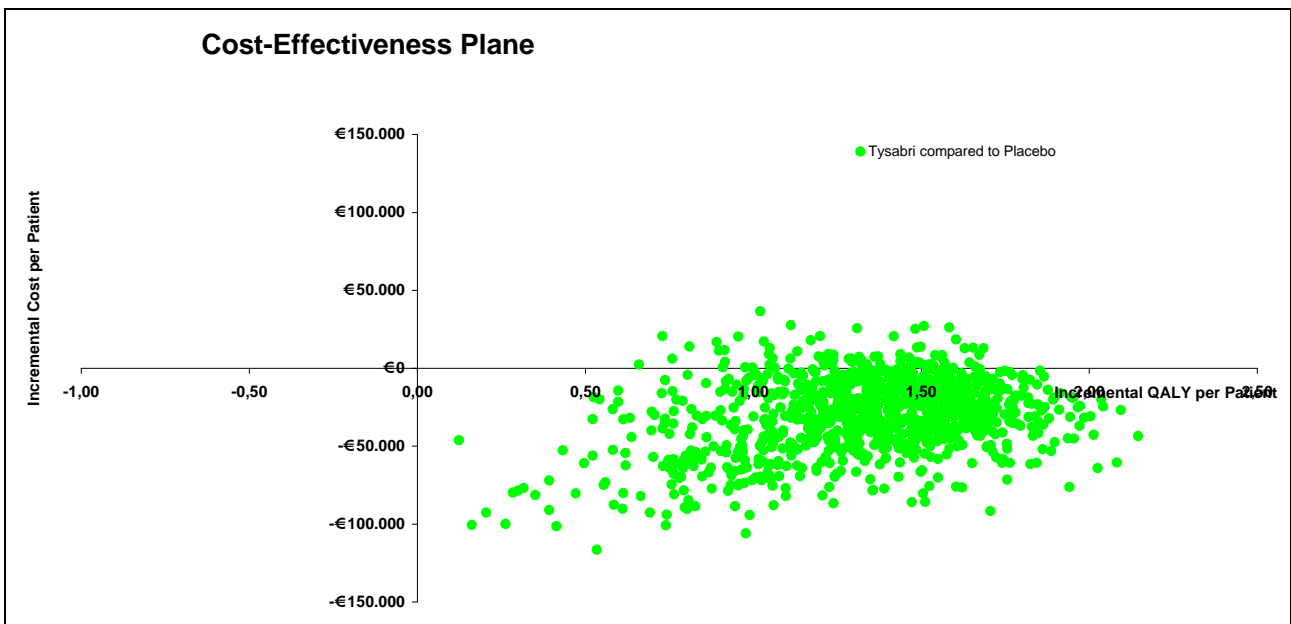
Figuur 3 CE-plane Natalizumab versus interferon bèta na eerdere behandeling met glatirameer

In figuren 2 en 3 zijn de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses te zien van natalizumab versus glatirameer (na eerdere behandeling met interferon bèta) en van natalizumab versus interferon bèta (na eerdere behandeling met glatirameer). In deze figuren is te zien dat volgens de aanvrager natalizumab in het merendeel van de simulaties effectiever is, maar dat er onzekerheid is over het verschil in kosten. Bij een aanzienlijk deel van de schattingen van de vergelijking natalizumab versus interferon bèta is natalizumab duurder. Bij de vergelijking natalizumab versus glatirameer is bij meer dan de helft van de schattingen natalizumab duurder.



Figuur 4 CE-plane Natalizumab versus interferon bèta na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer

In figuren 4 en 5 staan de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses voor de vergelijking van natalizumab met interferon bèta (figuur 4) of beste ondersteunende zorg (figuur 5) na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer. Het overgrote deel van de puntschattingen in zowel figuur 4 als figuur 5 laten zien dat natalizumab goedkoper en effectiever is dan interferon bèta en best ondersteunende zorg, oftewel dat natalizumab dominant is ten opzichte van de vergelijkende behandelingen.



Figuur 5 CE-plane Natalizumab versus best ondersteunende zorg na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer

Conclusie: De WAR is van oordeel dat de aanvrager de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses duidelijk heeft omschreven.

5.f. Scenarioanalyses

De aanvrager heeft de resultaten van de vijf scenarioanalyses voor de mogelijke vergelijkingen gerapporteerd. Scenario 1 over de kosten van chronische PML bestaat uit twee delen, namelijk een worstcase scenario en een optimistisch scenario. Uit de resultaten van de uitgevoerde scenarioanalyses blijkt dat zowel de scenario's over de kosten van PML (scenario 1A en 1B) als over de disutiliteiten en de duur van PML (scenario 2) weinig invloed hebben op de ICER. In scenario 3 worden de utiliteiten van de TOP NL HE studie gebruikt. De utiliteiten op baseline in de TOP NL HE studie zijn hoger dan de utiliteiten

die in de base case analyse zijn gebruikt. Dit geldt vooral voor de hogere EDSS scores. Het gevolg hiervan is dat er hogere QALYs waren voor beide behandelingen maar een groter verschil tussen QALYs van de behandelopties. In scenario 4 worden kansen voor stoppen met behandeling gevarieerd. Het gevolg hiervan is dat in drie van de vier vergelijkingen de incrementele kosten dalen, wat niet het geval was bij subgroep 2. Bij alle subgroepen daalden wel de incrementele QALYs. In scenario 5 zijn voor leeftijd gecorrigeerde utiliteiten gebruikt. Dit had een marginaal effect op de utiliteiten bij subgroepen 1 en 3.

Conclusie: De WAR is van oordeel dat de aanvrager de resultaten van de probabilistische gevoeligheidsanalyses duidelijk heeft gerapporteerd.

5.g. Discussie resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

Het is onduidelijk hoeverre de berekende resultaten betrouwbaar zijn vanwege de twijfels over de inputgegevens. Het gaat daarbij om zowel om twijfels over de effectiviteit (ziekteprogressie en ARR) en de kosten. Zo komen de resultaten niet geheel overeen met de conclusies uit het FT rapport waarin werd geconcludeerd dat natalizumab in subgroep 1 (glatirameer na eerdere behandeling met interferon bèta) en subgroep 2 (interferon bèta na eerdere behandeling met glatirameer) een therapeutische gelijke waarde heeft met de vergelijkende behandelingen. Dit terwijl er wel een positief verschil in QALYs voor natalizumab wordt gerapporteerd.

5.h. Eindconclusie resultaten kosteneffectiviteitsanalyse

Volgens de aanvrager is natalizumab dominant vergeleken met vergeleken met interferon bèta (na glatirameer en na glatirameer en interferon bèta) of best ondersteunende zorg. De ICER van natalizumab ten opzichte van glatirameer na eerdere behandeling met interferon bèta is €20.399 per QALY. De ICERs zijn afhankelijk van transitie-matrices, de samenstelling van het cohort, kosten gerelateerd aan de EDSS score, utiliteiten en kans op stoppen met behandelen. Echter vanwege twijfels over de juistheid van de inputgegevens is het onduidelijk in hoeverre deze resultaten correct zijn.

6. Overwegingen en conclusie

De aanvrager claimt dat het gebruik van natalizumab een zeer effectieve behandeling is voor patiënten met RRMS met een hoge ziekteactiviteit ondanks eerdere behandeling met interferon bèta en/of glatirameer. Deze resultaten zouden in overeenkomst zijn met de resultaten van eerdere RCTs ondanks dat de patiënten in de TOP NL studie verder gevorderde RRMS hebben. Verder claimt de aanvrager dat natalizumab dominant is ten opzichte van interferon bèta na eerdere behandeling met glatirameer, interferon bèta na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer en best ondersteunende zorg na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer en dat het een zeer kosteneffectieve behandeling is in vergelijking met glatirameer na eerdere behandeling met interferon bèta.

De WAR is van oordeel dat de doeltreffendheid van het gebruik van natalizumab voor de behandeling van RRMS in de klinische praktijk voldoende door de aanvrager onderbouwd is. De WAR merkt het volgende op bij het uitkomstenonderzoek van de aanvrager:

- Er ontbreekt een duidelijke omschrijving van de in- en exclusiecriteria voor deelname aan de TOP NL studie. Het is hierdoor onduidelijk in hoeverre de studiepopulatie in de TOP NL studie representatief is voor de Nederlandse situatie.
- Volgens de gegevens van de registratiehouder van natalizumab werden in 2010 in Nederland ruim 900 patiënten met natalizumab behandeld. In het uitkomstenonderzoek TOP NL zijn echter 268 patiënten geïncludeerd. De aanvrager heeft niet inzichtelijk gemaakt of er verschillen zijn in patiëntenkarakteristieken tussen deze twee groepen.
- De patiënten in de TOP NL hadden een langere ziekteduur, hadden gemiddeld een hogere EDSS score en een hogere ARR dan de patiënten in de registratiestudies. De aanvrager geeft niet aan of dit gevolgen heeft voor de behandeling met natalizumab.
- In de TOP NL HE studie heeft 25% tot 30% van de patiënten de vragenlijsten over kwaliteit van leven en zorggebruik niet ingevuld. Dat betekent dat een substantiële groep dat niet heeft gedaan, waardoor vertekening mogelijk is in de resultaten.
- De data over zorggebruik (hospitalisatie en bezoek aan spoedeisende hulp) en verzuim zoals verzameld in het uitkomstenonderzoek is niet goed te gebruiken vanwege de beperkte data en het gebrek aan details.

De aanvrager claimt dat natalizumab dominant is ten opzichte van interferon bèta na eerdere behandeling met glatirameer, ten opzichte van interferon bèta na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer en ten opzichte van best ondersteunende zorg na eerdere behandeling met interferon bèta en glatirameer. De ICER van natalizumab ten opzichte van glatirameer (na eerdere behandeling met interferon bèta) is €20.399 per QALY. De WAR merkt het volgende op bij de kosteneffectiviteitsanalyse van de aanvrager:

- In het dossier is niet duidelijk genoeg beschreven hoe de patiëntenpopulaties uit de observationele studies zijn gematcht, waarbij vooral zeer beknopt tot niet is uitgelegd waarom bepaalde keuzes zijn gemaakt, Zoals waarom er is gekozen van een maximaal verschil in propensity scores tussen patiënten (caliper breedte) van 0,01. Daarnaast is onduidelijk in hoeverre er rekening is gehouden met het internationale karakter van de databases.
- De tijdshorizon in het model is 30 jaar, terwijl patiënten bij het instromen in het model gemiddeld 41 jaar oud zijn. De tijdshorizon is hierdoor niet levenslang. De aanvrager geeft aan ook een analyse te hebben gedaan met een tijdshorizon van 50 jaar, maar deze analyse is niet meegeleverd.
- De utiliteiten die zijn meegenomen in het model zijn berekend met het Britse EQ-5D tarief in plaats van met het Nederlandse tarief. Dit terwijl de gegevens uit een Nederlandse studie komen.
- De EDSS gerelateerde kosten die in het model zijn meegenomen zijn niet specifiek genoeg, omdat de kosten zijn berekend voor drie groepen (EDSS 0-3, 4-6 en 7-9) en niet voor elke EDSS score (dus gezondheidstoestand) apart.
- De meegenomen productiviteitsverliezen zijn waarschijnlijk berekend met de 'human capital approach' in plaats van met de frictiekosten methode zoals de Nederlandse farmaco-economische richtlijn voorschrijft. De aanvrager heeft dit proberen te corrigeren door alleen de kosten van ziekteverzuim mee te nemen. Er is echter een aanzienlijke kans dat de productiviteitsverliezen worden overschat.
- De aanname dat de kosten van bijwerkingen van glatirameer en interferon bèta gelijk zijn aan nul is niet getest in een gevoeligheidsanalyse, terwijl dit wel op zijn plaats zal zijn geweest.
- De inputwaarden qua effectiviteit (ziekteprogressie en ARR) in het farmaco-economisch model komen niet overeen met de gegevens uit het farmacotherapeutisch rapport. Deze inputgegevens hebben zowel invloed op de berekening van de QALY als op de berekening van de kosten. Als gevolg hiervan zijn de resultaten van het model niet in lijn met het farmacotherapeutisch rapport en is het niet duidelijk wat de correct ICERs zullen zijn.
- Het is onduidelijk hoe en op welke manier het model is aangepast aan de Nederlandse situatie.

Oordeel WAR over claim van de aanvrager:

Op basis van de resultaten uit het uitkomstenonderzoek en kosteneffectiviteitsanalyses van de aanvrager vindt de WAR de doeltreffendheid en kosteneffectiviteit van natalizumab bij patiënten met relapsing remitting multiple sclerose in de Nederlandse klinische praktijk *onvoldoende* onderbouwd.

7. Literatuur

¹ Farmacotherapeutisch rapport natalizumab (Tysabri®), CVZ, 2006

² Vraagstelling doelmatigheidstoets natalizumab (Tysabri®) bij de indicatie relapsing remitting multiple sclerose, CVZ, 2007

³ Multiple Sclerosis database (MSBase). MSBase Foundation Ltd. Department of Neurology, Royal Melbourne Hospital Australia (www.msbase.org)

⁴ Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 899-910.

⁵ Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354: 911-923.

⁶ Conceptrichtlijn Diagnostiek, behandeling en functioneren bij multiple sclerose. CBO 2012

⁸ Lamers LM, Stalmeier PFM, McDonnell J, Krabbe PFM, van Busschbach JJ. Kwaliteit van leven meten in economische evaluaties: het Nederlandse EQ-5D tarief. *Ned. Tijdsch Geneesk* 2005; 149: 1574-8.

⁹ Goodman, AD. O'Connor, PW. Polman, CH. Updated Safety and Efficacy of Natalizumab in the Ongoing STRATA Study. Poster presented at ECTRIMS, 2011.

- ¹⁰ Karampampa K, Gustavsson A, van Munster E, Hupperts RMM et al. Treatment experience, burden, and unmet needs (TRIBUNE) in Multiple Sclerosis study: the costs and utilities of MS patients in the Netherlands. *J Med Econ*. 2013 jun 12.
- ¹¹ Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, et al. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(2): 144-149.
- ¹² Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A et al. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2003; 9: 311-319.
- ¹³ Pokorski RJ. Long-term survival experience of patients with multiple sclerose. *J Insur Med* 1997; 29 (2):101-106.
- ¹⁴ Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009; 256(3):405-15.
- ¹⁵ Yousry TA, Jajor EO, Ryschkeiwitsch C. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006; 354: 924-933.
- ¹⁶ SPC Tysabri 27-01-2012
- ¹⁸ Periodic Safety Update Report, July 2011
- ¹⁹ Z-index 2011
- ²⁰ Dutch Health Care Insurance Board (CVZ). www.medicijnkosten.nl.
- ²¹ Hakkaart-van Roijen et al. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2010, College voor Zorgverzekeringen. Geactualiseerde versie 2010.
- ²³ Munari L, Lovati R, Boiko A. Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1): CD004678.
- ²⁴ Rice GP, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, et al. Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4): CD002002.
- ²⁵ Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71 (Suppl 2): ii16-ii19.

Feitelijk kostenbeslag rapport natalizumab (Tysabri®) voor de indicatie relapsing remitting multiple sclerose in het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen

1. Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal het CVZ advies uitbrengen over de werkelijke kosten van Natalizumab (*Tysabri®*) voor de behandeling van patiënten met relapsing remitting multiple sclerose. Deze werkelijke kosten dienen te worden bepaald om vast te stellen in hoeverre additionele toetsing noodzakelijk is. Indien het feitelijk kostenbeslag minder dan €2,5 miljoen per jaar bedraagt, is de noodzaak voor verdere beoordeling laag. Deze toetsing vormt samen met de met de claim van de aanvrager met betrekking tot de therapeutische waarde een startpunt voor een mogelijke beoordeling van de effectiviteit en kosteneffectiviteit van dit specifieke specialistische geneesmiddel.

Bij het feitelijk kostenbeslag wordt uitgegaan van het werkelijk aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de additionele financiering is behandeld, de vastgestelde duur van de behandeling, de daadwerkelijk in rekening gebrachte omzetgegevens (door de fabrikanten) en/of de netto inkoopkosten (door de instellingen). Het uitgangspunt is de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid een therapeutische meerwaarde heeft.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel wordt gemaakt op basis van de volgende gegevens: literatuurbronnen, richtlijnen van beroepsgroepen en ziekenhuizen, gebruiksgegevens uit de praktijk en schattingen van behandelaren, bij voorkeur verenigd in een beroepsgroep.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Natalizumab is geïndiceerd voor gebruik bij zeer actieve relapsing remitting multiple sclerose (RRMS). Het gaat hierbij om de volgende groepen:

- 1) Volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met een hoge ziekteactiviteit ondanks behandeling met een interferon bèta. Het gaat hier om patiënten die kunnen worden gedefinieerd als patiënten die niet hebben gereageerd op een volledige en adequate behandelingskuur met een bèta-interferon (gewoonlijk na minimaal 1 jaar behandeling). Patiënten moeten in het voorafgaande jaar tijdens behandeling minimaal 1 relapse hebben doorgemaakt en op een craniale MRI moeten minimaal 9 T2-hyperintense laesies of minimaal 1 gadolinium aankleurende laesie aantoonbaar zijn. Een 'non-responder' kan ook worden gedefinieerd als een patiënt met een onveranderd of groter aantal relapses in vergelijking met het voorgaande jaar.
- 2) Volwassen patiënten van 18 jaar en ouder met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multiple sclerose dat kan worden gedefinieerd door 2 of meer invaliderende relapses in een jaar en met 1 of meer gadolinium aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significant toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

De patiëntenpopulatie bestaat dus uit volwassenen van 18 jaar en ouder met voldoende ernstige RRMS met een hoge ziekteactiviteit voor patiënten die niet of onvoldoende hebben gereageerd op interferon bèta of glatirameer.

2.2 Aantal patiënten

Aantal patiënten met relapsing remitting multiple sclerose die behandeld worden met natalizumab op basis van t=0 schattingen en gepubliceerde bronnen

Voor een bepaling van het werkelijke aantal patiënten dat tijdens het derde jaar van de voorlopige opname is behandeld kan gebruik worden gemaakt van gepubliceerde bronnen. In tabel 1 staat een schatting van het aantal multiple sclerose (MS) patiënten weergegeven. Het aantal Nederlandse MS patiënten werd in 2007 geschat op ongeveer 16.200 mensen.¹ De hoogste incidentie is bij personen in de werkzame leeftijd van 35 tot 64 jaar en de hoogste prevalentie tussen 35-74 jaar. Als gevolg van de demografische ontwikkelingen wordt in de periode 2005-2025 een toename van het aantal MS patiënten van 4,2% verwacht. Uit onderzoek van Rodriguez et al.² is gebleken dat ongeveer 58% van de MS patiënten relapsing remitting multiple sclerose heeft. Een studie van Kobelt et al. (2006) gaf aan dat 35,5% van de MS patiënten behandeld wordt met een disease-modifying therapie (DMT) zijnde een interferon bèta. In dezelfde studie gaf 29,9% van de respondenten aan in de laatste drie maanden een exacerbatie te hebben gehad.³ De fabrikant gaf in de kostenprognose op t=0 aan dat ze daarom schatten dat 30% van de RRMS patiënten die een DMT gebruiken in

aanmerking komt voor behandeling met natalizumab. In totaal komen ongeveer 1035 patiënten in aanmerking voor behandeling met natalizumab.

Tabel 1. Schatting totaal aantal patiënten behandeld met natalizumab

	Schatting aantallen	Jaar	Bron
Aantal MS patiënten Nederland	16.200	2007	RIVM, Nationaal Kompas ¹
Aantal MS patiënten met RRMS	9720 (58%)	1994	Rodriguez et al. ²
Behandeld met DMT	3451 (35.5%)	2006	Kobelt et al. ³
Relapses ondanks DMT	1035 (30%)	2006	Kobelt et al. ³
Totaal aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met natalizumab			1035

Aantal patiënten met relapsing remitting multiple sclerose dat behandeld wordt met natalizumab op basis van werkelijke verkoopgegevens

Op basis van de verkoopgegevens van natalizumab heeft de aanvrager een schatting gemaakt van het werkelijk aantal relapsing remitting multiple sclerose patiënten dat gedurende t=3 natalizumab heeft gebruikt.

- Op t=3 in 2010 zijn er in totaal 10600 flacons verkocht, waarvan 2837 in het laatste kwartaal van 2010.
- Hieruit volgt dat er in 2010 gemiddeld 883 flacons per maand werden verkocht (10600/12) en in het laatste kwartaal 946 per maand (2837/3).
- Er kan worden uitgegaan van 1 flacon per patiënt per maand.
- Uit de verkoopgegevens in 2010 blijkt dat in december 2010 **922 patiënten** met natalizumab behandeld worden.

Het is niet mogelijk om het gebruik van het aantal flacons natalizumab per individuele patiënt te achterhalen, omdat de ziekenhuizen het totaal aantal benodigde flacons bestellen bij de groothandel. Om een schatting te kunnen maken van het aantal patiënten is de volgende rekenmethode gebruikt. Om het aantal patiënten te berekenen is gekeken hoeveel verpakkingen er zijn geleverd per afgelopen 4 weken, 8 weken, 12 weken en 16 weken. Voor iedere periode is gekeken op hoeveel patiënten dit neer komt (aantal leveringen/aantal weken). Het geschatte aantal patiënten is het gemiddelde van deze getallen. Op basis van de bestellingen is het echter niet mogelijk om van een individuele patiënt het aantal behandelingen en de duur van de therapie te volgen. Om in te schatten wat de gemiddelde duur van de behandeling is worden de gegevens uit de TOP studie (Tysabri Observational Program) gebruikt. Uit deze gegevens blijkt dat tenminste 90% van de patiënten de eerste twee jaar met de behandeling door gaat. Daarnaast blijkt dat 2 tot 3% van de patiënten stopt met de behandeling vanwege de bijwerkingen. In december 2010 werden er naar schatting op basis van de verkoopgegevens **992 patiënten** met natalizumab behandeld.

Volgens de beroepsgroep is het aantal van 922 patiënten die behandeld worden met natalizumab in lijn met het aantal patiënten dat volgens de indicatie in aanmerking komt voor behandeling.

Dosering en duur van het gebruik

Elke verpakking natalizumab bevat een flacon met 15 ml concentraat met 30 mg natalizumab voor intraveneuze infusie/oplossing voor een enkele behandeling. De behandeling bestaat uit een intraveneuze toediening per 4 weken waardoor de jaarlijkse behandeling bestaat uit 13 intraveneuze toedieningen van natalizumab. De infusie dient gedurende 1-1,5 uur te lopen, waarna de patiënt nog 1 uur ter observatie in het ziekenhuis zal verblijven.

De behandeling zal worden voortgezet totdat de ziekte overgaat in een secundair progressieve vorm van MS. Bij patiënten bij wie na 6 maanden geen aanwijzingen voor therapeutisch voordeel is gevonden zal de behandeling gestaakt moeten worden.

2.3 Kosten

De gemiddelde A.I.P. prijs van natalizumab is €1650 per verpakking en de jaarlijkse kosten van behandeling met natalizumab met 13 flacons per jaar bedraagt in totaal €21.450. De gemiddelde kosten per patiënt worden geschat op **€18.975** (tabel 2).

Tabel 2 Schatting jaarlijkse geneesmiddelkosten natalizumab per patiënt

Item	Waarde	Eenheid	Bron
Gemiddelde AIP per natalizumab flacon	1650	€	Z-Index/dossier aanvrager
Aantal mg natalizumab per flacon	300	mg	

Geneesmiddelenkosten per mg	€5,50	€1650/300 mg
Gemiddeld aantal flacons per patiënt per jaar	11,5	Uitkomstenonderzoek (10600/922)
Gemiddelde kosten per patiënt per jaar	€18.975	Uitkomstenonderzoek €1650 * (10600/922)

3. Feitelijk kostenbeslag

Het feitelijk kostenbeslag is door de aanvrager inzichtelijk gemaakt door gebruik te maken van de omzetgegevens natalizumab op basis van de groothandelsinkooprijzen (tabel 3). Volgens de aanvrager komt off-label gebruik van natalizumab alleen zeer sporadisch en in hoog uitzonderlijke gevallen voor bij kinderen met een zeer ernstige vorm van relapsing remitting MS.

Volgens de aanvrager zijn er voor afname van natalizumab geen kortingen geboden aan Nederlandse zorginstellingen.

Tabel 3 Omzetgegevens natalizumab

Periode	Jaar	Aantal verpakkingen verkocht	Omzet * €1.000
t=0	2007	3287	5.423,55
t=1	2008	4024 ¹	6.639,60
t=2	2009	6610	10.906,50
t=3	2010	10600	17.490,00

¹ Geen verkoopgegevens van de eerste drie maanden van 2008 vanwege overstap naar een andere groothandel

In 2010 zou de natalizumab omzet voor relapsing remitting multiple sclerose dan gelijk zijn aan een bedrag tussen de **€17 miljoen en €17,5 miljoen**.

4. Referenties

1. Gommer AM, Poos MJJC. Cijfers multiple sclerose (prevalentie, incidentie en sterfte) uit de VTV 2010. In: Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <<http://www.nationaalkompas.nl>> Nationaal Kompas Volksgezondheid\Gezondheid en ziekte\Ziekten en aandoeningen\ Zenuwstelsel en zintuigen\Multiple sclerose (MS), 17 mei 2010.
2. Rodriguez M, Siva A, Ward J, Stolp-Smith K, O'Brien P, Kurland L. Impairment, disability, and handicap in multiple sclerosis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1994; 44(1):28-33.
3. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *European Journal for Health Economics*, 2006 · 7: S55–S64